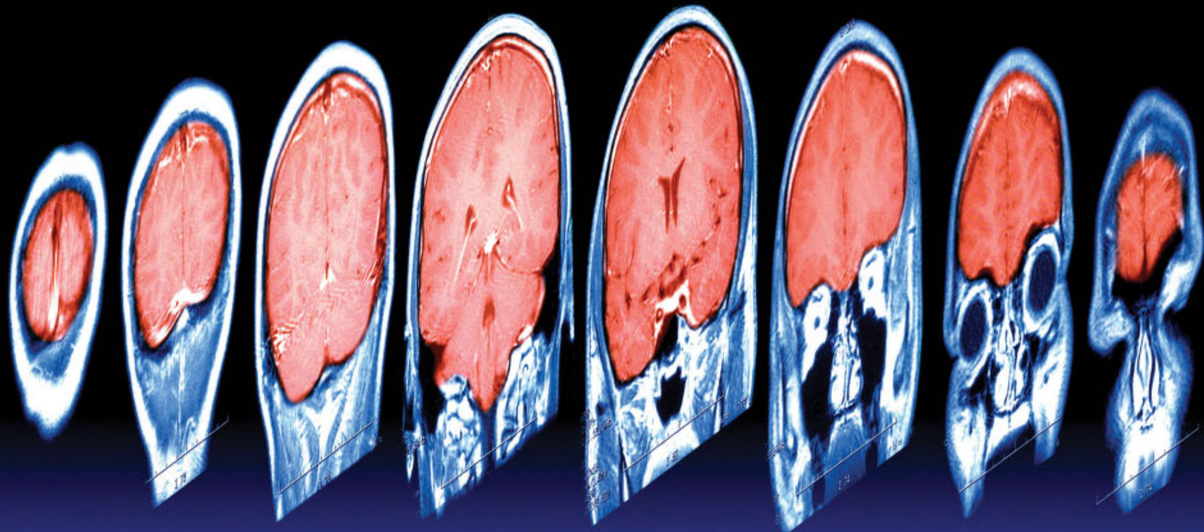


NEUROLOGIA CLÍNICA

8ª edição

David A. Greenberg
Michael J. Aminoff
Roger P. Simon

Mc Graw Hill Education



LANGE®

Tradução:

Renate Müller
Médica neuropediatra pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Revisão técnica desta edição:

Alessandro Finkelsztejn
Médico internista e neurologista.
Médico concursado do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
Doutorando em Epidemiologia pela UFRGS.



G798n Greenberg, David A.

Neurologia clínica [recurso eletrônico] / David A. Greenberg, Michael J. Aminoff, Roger P. Simon ; [tradução: Renate Müller ; revisão técnica: Alessandro Finkelsztejn]. – 8. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2014.

Editado também como livro impresso em 2014.
ISBN 978-85-8055-355-0

1. Neurologia. I. Aminoff, Michael J. II. Simon, Roger P. III. Título.

CDU 616.8

Catalogação na publicação: Suelen Spíndola Bilhar – CRB 10/2269

David A. Greenberg, MD, PhD
Professor and Vice-President for Special Research Programs
Buck Institute for Age Research
Novato, California

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Distinguished Professor
Department of Neurology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Roger P. Simon, MD
Professor of Medicine
(Neurology) and Neurobiology
Morehouse School of Medicine
Clinical Professor of Neurology
Emory University, Atlanta, Georgia

Um livro médico LANGE

NEUROLOGIA CLÍNICA

8ª edição

Versão impressa
desta obra: 2014





AMGH Editora Ltda.
2014

Obra originalmente publicada sob o título *Clinical neurology*, 8/e
ISBN 0071759050 / 9780071759052

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição

Editor: *Alberto Schwanke*

Assistente editorial: *Mirela Favaretto*

Arte sobre capa original: *Kaéle Finalizando Ideias*

Preparação de originais: *Luana Janini Peixoto Neumann*

Leitura final: *Nádia da Luz Lopes*

Editoração: *Techbooks*

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, onde também se insere o uso de medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000   Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100   Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Para nossas famílias

Página propositalmente deixada em branco

Prefácio

Neurologia clínica destina-se a introduzir os estudantes de medicina e os médicos residentes ao campo da neurologia, servindo como fonte contínua de pesquisa no trabalho, nas enfermarias e no consultório. Esta 8ª edição reflete a evolução do livro durante mais de 20 anos e tem como base a experiência clínica e de ensino dos autores em diversas instituições dos EUA e do Reino Unido.

Esta nova edição foi revisada e atualizada. As principais mudanças incluem novos capítulos introdutórios sobre história, exame neurológico e exames laboratoriais, discussões atualizadas sobre a base molecular da doença de Alzheimer e de outras demências, ataxias espinocerebelares, doença do neurônio motor, distrofias musculares, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla e acidente vascular, fornecendo ainda informações sobre os avanços recentes no tratamento de complicações neurológicas de distúrbios médicos gerais, cefaleia e dor facial, distúrbios do movimento, convulsões e doença cerebrovascular, entre outras.

Não menos importante, e provavelmente a mais evidente das novas características, é a incorporação de ilustrações em cores, o que deve ajudar a esclarecer princípios neuroanatômicos, correlações clínico-anatômicas, mecanismos fisiopatológicos e sinais clínicos.

Muitos dos nossos colegas generosamente contribuíram com conselhos ou textos para esta edição. Assim, agradecemos especialmente aos Drs. Megan M. Burns, Allitia DiBernardo, Vanja Douglas, Alisa Gean, J. Handwerke, Rock Heyman, Justin Hill, Charles Jungreis, James Keane, Nancy J. Newman e Howard Rowley. Também agradecemos à equipe da McGraw-Hill, que nos auxiliou muito na elaboração e na produção deste livro.

Finalmente, esperamos que estudantes, médicos residentes e outros profissionais da área da saúde que usarem este livro o considerem útil na desmistificação e no ensino da neurologia.

David A. Greenberg
Michael J. Aminoff
Roger P. Simon

Página propositalmente deixada em branco

Sumário

Página propositalmente deixada em branco

História e exame neurológico

1

Uma história abrangente e um exame neurológico completo, mas dirigido, são essenciais para o diagnóstico neurológico e o tratamento. Os exames laboratoriais, discutidos no Capítulo 2, podem fornecer informações adicionais úteis, mas não substituem a história e o exame neurológico.

HISTÓRIA

A obtenção da história de um paciente com uma queixa neurológica não difere da obtenção de uma história em qualquer outra situação.

Idade

A idade do paciente pode ser uma dica importante sobre as causas prováveis de um problema neurológico. Por exemplo, epilepsia, esclerose múltipla e doença de Huntington em geral têm seu início na meia-idade, enquanto doença de Alzheimer, doença de Parkinson, tumores cerebrais e acidente vascular cerebral afetam, predominantemente, indivíduos mais idosos.

Queixa principal

O problema do paciente (a queixa principal) deve ser definido o mais claramente possível, pois guiará a avaliação subsequente em direção ao diagnóstico correto – ou para longe dele. Para chegar à queixa principal, a meta é descrever a natureza do problema em uma palavra ou frase.

Queixas neurológicas comuns incluem confusão, tontura, fraqueza, alterações do movimento, dormência, visão turva e crises. Cada um desses termos tem um significado diferente para cada pessoa. Assim, é importante conduzir a avaliação do problema na direção correta, obtendo esclarecimentos necessários sobre aquilo que o paciente está tentando transmitir.

A. Confusão

A confusão relatada pelo paciente ou por seus familiares pode incluir distúrbio de memória, perder-se facilmente, dificuldade de compreender ou produzir linguagem escrita ou falada, problemas com números, julgamento inadequado, alteração de personalidade ou suas combinações. Os sintomas de confusão podem ser difíceis de caracterizar, podendo ser útil solicitar exemplos específicos a esse respeito.

B. Tontura

Uma tontura pode ser uma **vertigem** (a ilusão de movimento do próprio corpo ou do ambiente), um **desequilíbrio** (instabilidade decorrente de déficits extrapiramidais, vestibulares, cerebelares ou sensoriais), ou uma **pré-síncope** (obnubilação resultante de hipoperfusão cerebral).

C. Fraqueza

Fraqueza é o termo que os neurologistas usam para a **perda de força** decorrente de distúrbios que afetam as vias motoras no sistema nervoso central ou periférico, ou o músculo esquelético. No entanto, os pacientes, às vezes, usam esse termo para descrever fadiga generalizada, letargia ou mesmo distúrbios sensoriais.

D. Alterações do movimento

Alterações do movimento podem representar movimentos anormais, como tremor, coreia, atetose, mioclonia ou fasciculação (ver Capítulo 11, Distúrbios do movimento), mas o paciente não é capaz de classificar seu problema de acordo com essa terminologia. A classificação correta depende da observação dos movimentos em questão ou, caso sejam intermitentes e não estejam presentes no momento em que a história é obtida, da solicitação feita ao paciente para que os demonstre.

E. Dormência

Dormência pode se referir a qualquer distúrbio sensorial, incluindo **hipoestesia** (redução da sensibilidade), **hiperestesia** (aumento da sensibilidade) ou **parestesia** (sensação de picadas ou agulhadas). Os pacientes, ocasionalmente, também usam esse termo quando querem se referir à fraqueza.

F. Visão turva

Visão turva ou borrada pode representar uma **diplopia** (visão dupla), oscilações oculares, redução da acuidade visual, ou perdas de campo visual.

G. Crises

Crises indicam sintomas episódicos e com frequência recorrentes, como pode ser observado com **epilepsia** ou **síncope** (desmaio).

História da doença atual

A história da doença atual deve fornecer uma descrição detalhada da queixa principal, incluindo as características a seguir.

A. Qualidade dos sintomas

Alguns sintomas, tais como a dor, podem ter características distintas que são úteis para o diagnóstico. Dor neuropática – que resulta de lesão direta dos nervos – pode ser descrita como especialmente desagradável (disestésica) e ser acompanhada de um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia) ou ao toque (hiperestesia), ou pela percepção de um estímulo normalmente inócuo tornando-se doloroso (alodinia) na área afetada. A qualidade dos sintomas inclui sua gravidade – apesar da variação dos limiares individuais para procura de avaliação médica em decorrência de um sintoma, muitas vezes é útil pedir ao paciente que classifique a queixa atual em relação a problemas que tenha apresentado no passado.

B. Localização dos sintomas

A localização dos sintomas é crítica para o diagnóstico neurológico, e os pacientes devem ser encorajados a localizar seus sintomas do modo mais preciso possível. A distribuição espacial da fraqueza, da redução da sensibilidade ou da dor ajuda a atribuir o processo patológico de base a um local específico no sistema nervoso. Isso fornece um diagnóstico anatômico que, então, é refinado para a identificação da causa.

C. Evolução temporal

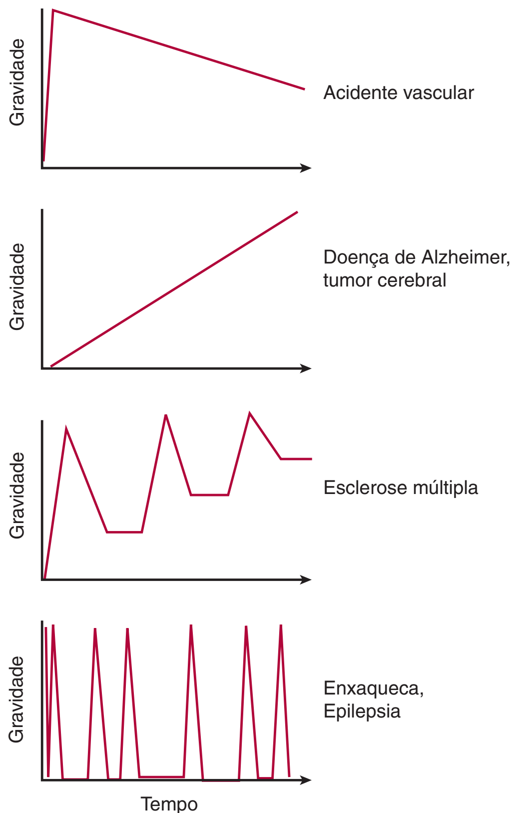
É importante determinar em que momento o problema começou, se teve início de modo abrupto ou insidioso, e se a evolução subsequente se caracterizou como melhora, piora ou exacerbação e remissão (**Figura 1-1**). Para distúrbios episódicos, tais como cefaleia ou convulsões, a evolução temporal dos episódios individuais também deve ser determinada.

D. Fatores precipitantes, exacerbantes e de alívio

Alguns sintomas podem parecer espontâneos, mas há casos em que é possível identificar fatores precipitantes específicos. Pela observação e experimentação, os pacientes, muitas vezes, tomam conhecimento de fatores que pioram seus sintomas e que podem ser evitados, ou fatores que impedem os sintomas ou que podem fornecer alívio.

E. Sintomas associados

Os sintomas associados podem ajudar no diagnóstico anatômico ou etiológico. Por exemplo, a dor cervical acompanhada de fraqueza nas pernas sugere



▲ **Figura 1-1** Padrões temporais de doença neurológica e exemplos de cada um.

uma mielopatia cervical (distúrbio da medula espinal), e a febre associada à cefaleia leva à suspeita de meningite.

História médica pregressa

Certos aspectos da história médica pregressa podem ser especialmente relevantes para uma queixa neurológica.

A. Doenças

Muitas condições preexistentes podem predispor a uma doença neurológica, incluindo hipertensão, diabetes, doença cardíaca, câncer e doença por vírus da imunodeficiência humana (HIV).

B. Cirurgias

Cirurgias cardíacas a céu aberto podem ser complicadas por um acidente vascular cerebral ou um estado confusional. Neuropatias por aprisionamento de nervos (distúrbios dos nervos periféricos decorrentes da compressão local) afetando a extremidade superior ou inferior podem complicar a evolução perioperatória.

C. História obstétrica

Uma gestação pode piorar a epilepsia, pelo menos em parte, em decorrência da alteração do metabolismo dos fármacos anticonvulsivantes. A frequência das crises de enxaqueca pode aumentar ou diminuir. A gravidez é uma condição predisponente à hipertensão intracraniana benigna (**pseudotumor cerebral**) e a neuropatias por aprisionamento, especialmente **síndrome do túnel do carpo** (neuropatia do nervo mediano) e **meralgia parestésica** (neuropatia do cutâneo lateral da coxa). Neuropatias traumáticas afetando o nervo obturatório, femoral ou peroneal podem resultar de pressão exercida pela cabeça do feto ou pelo fórcipe obstétrico durante o período de expulsão. A **eclâmpsia** é uma síndrome potencialmente fatal, na qual crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas complicam a evolução da pré-eclâmpsia (hipertensão com proteinúria) durante a gestação.

D. Medicações

Uma grande variedade de medicamentos pode causar efeitos neurológicos adversos, incluindo estados confusionais ou coma, cefaleia, ataxia, distúrbios neuromusculares e crises convulsivas.

E. Imunizações

A vacinação pode prevenir diversas doenças neurológicas, incluindo poliomielite, difteria, tétano, raiva e meningite meningocócica. As vacinações podem estar associadas à encefalite, mielite ou neurite autoimune pós-vacinação (inflamação do cérebro, da medula espinal ou dos nervos periféricos).

F. Dieta

Deficiências e excessos dietéticos podem levar a doença neurológica. A deficiência de vitamina B_1 (tiamina) é responsável pela **síndrome de Wernicke-Korsakoff** e pela polineuropatia em alcoólicos. A deficiência de vitamina B_3 (niacina) causa pelagra, que se caracteriza pela demência. A deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina) em geral resulta da má absorção associada com anemia perniciosa, levando à **doença de sistemas combinados** (degeneração dos tratos corticospinais e das colunas posteriores na medula espinal) e à demência ("loucura megaloblástica"). A ingestão inadequada de vitamina E (tocoferol) também pode levar à degeneração da medula espinal. A vitamina A, por sua vez, pode levar à hipertensão intracraniana (**pseudotumor cerebral**), com cefaleia, déficits visuais e convulsões, enquanto a ingestão excessiva de vitamina B_6 (piridoxina) causa polineuropatia. O consumo excessivo de gorduras é um fator de risco para acidente vascular cerebral. A ingestão de alimentos inapropriadamente conservados contendo toxina botulínica leva ao botulismo, um distúrbio da

liberação de acetilcolina nas sinapses autonômicas e neuromusculares, que se apresenta com paralisia descendente.

G. Uso de tabaco, álcool e outras drogas

O tabagismo está associado com câncer pulmonar, que pode metastatizar para o sistema nervoso central ou levar a síndromes neurológicas paraneoplásicas. O abuso de álcool pode produzir convulsões por abstinência, polineuropatias e distúrbios nutricionais do sistema nervoso. O uso de drogas intravenosas pode sugerir doença por HIV ou complicações neurológicas infecciosas ou vasculíticas, associadas à droga.

História familiar

A história familiar deve indicar qualquer doença passada ou atual do cônjuge e dos parentes em primeiro grau (pais, irmãos, filhos), além dos parentes em segundo grau (avôs, netos). Diversas doenças neurológicas são herdadas em padrão mendeliano ou em padrões mais complexos, como a doença de Huntington (autossômica dominante), a doença de Wilson (autossômica recessiva) e a distrofia muscular progressiva de Duchenne (recessiva ligada ao X) (**Figura 1-2**).

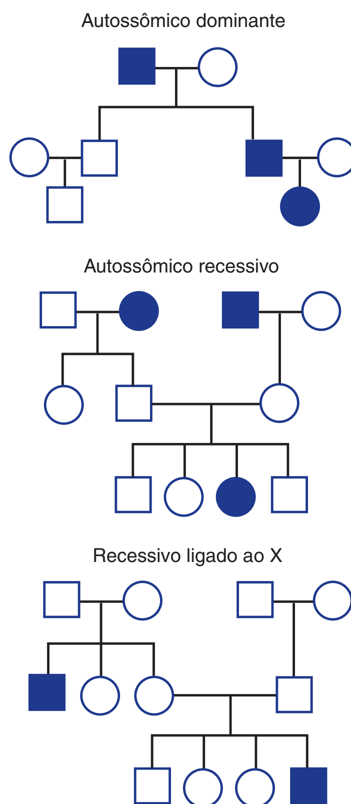


Figura 1-2 Padrões mendelianos de hereditariedade simples. Os quadrados representam homens, os círculos representam mulheres e os símbolos preenchidos representam indivíduos afetados.

História social

A informação sobre a educação e a ocupação do paciente ajuda a interpretar se seu desempenho cognitivo é apropriado para sua origem e seu modo de vida. A história sexual pode indicar um risco para doenças sexualmente transmissíveis, que afetam o sistema nervoso, como sífilis ou doença associada ao HIV. A história sobre viagens pode documentar possível exposição a infecções endêmicas específicas de certas áreas geográficas.

Revisão dos sistemas

Queixas não neurológicas que foram levantadas na revisão dos sistemas podem apontar para uma causa sistêmica de um problema neurológico.

1. **Geral** – perda de peso ou febre podem indicar uma causa neoplásica ou infecciosa para o problema neurológico.
2. **Imunológico** – a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) pode levar a demência, mielopatia, neuropatia, mielopatia ou infecções (como toxoplasmose) ou tumores (p. ex., linfoma) que afetam o sistema nervoso.
3. **Hematológico** – a policitemia e a trombocitose podem predispor ao acidente vascular cerebral, enquanto a trombocitopenia e a coagulopatia estão associadas com hemorragia intracraniana.
4. **Endócrino** – o diabetes aumenta o risco para acidente vascular cerebral e pode ser complicado por uma polineuropatia. O hipotireoidismo pode levar a coma, demência ou ataxia.
5. **Pele** – lesões cutâneas características são observadas em certos distúrbios, que também afetam o sistema nervoso, como neurofibromatose e neuralgia pós-herpética.
6. **Olhos, orelhas, nariz e garganta** – a rigidez de nuca é uma característica comum da meningite e da hemorragia subaracnóidea.
7. **Cardiovascular** – doença cardíaca isquêmica ou valvar e hipertensão são os principais fatores de risco de acidente vascular cerebral.
8. **Respiratório** – tosse, hemoptise ou sudorese noturna podem ser manifestações de tuberculose ou neoplasia pulmonar, que podem se disseminar e afetar o sistema nervoso.
9. **Gastrintestinal** – hematêmese, icterícia e diarreia podem conduzir a investigação de um estado confusional em direção à encefalopatia hepática.
10. **Geniturinário** – retenção ou incontinência urinária e impotência podem ser manifestações de neuropatia periférica ou mielopatia.

11. **Musculoesquelético** – dor muscular e aumento da sensibilidade muscular podem acompanhar uma miopatia ou polimiosite.
12. **Psiquiátrico** – psicose, depressão e mania podem ser manifestações de uma doença neurológica.

Resumo

Após a conclusão da história, o examinador deve ter uma clara compreensão da queixa principal, incluindo sua localização e evolução temporal, devendo estar familiarizado com os elementos da história médica pregressa, da história familiar e da revisão dos sistemas que possam estar relacionados com a queixa. Essa informação deve ajudar a orientar os exames físico geral e neurológico, e esses exames devem ter como foco as áreas sugeridas pela história. Por exemplo, em um paciente mais idoso que apresenta hemiparesia e perda hemissensorial, provavelmente decorrente de um acidente vascular cerebral, o exame físico deve enfatizar o sistema cardiovascular, pois várias doenças cardiovasculares predispõem ao desenvolvimento de um acidente vascular cerebral. Por outro lado, se um paciente se queixa de dor e dormência na mão, a maior parte do exame deve ser dedicada à investigação dessa sensação, assim como da força e dos reflexos da extremidade superior afetada.

EXAME FÍSICO GERAL

Em um paciente com uma queixa neurológica, o exame físico geral deve ter como foco a busca por anormalidades com frequência associadas a problemas neurológicos.

Sinais vitais

A. Pressão arterial

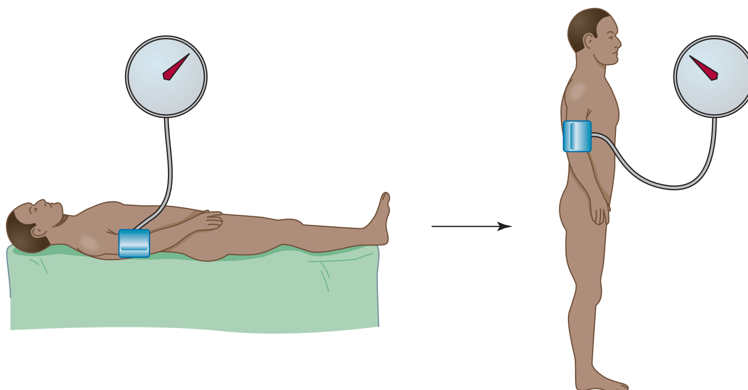
Elevação da pressão arterial pode indicar **hipertensão** crônica, um fator de risco para acidente vascular cerebral, sendo também observada de forma grave no quadro de encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorragia intracerebral ou subaracnóidea. Se a pressão diminui em ≥ 20 mmHg (sistólica) ou ≥ 10 mmHg (diastólica) quando o paciente muda de uma posição reclinada para uma posição vertical, isso significa uma **hipotensão ortostática** (**Figura 1-3**). Se a queda na pressão arterial for acompanhada de um aumento compensatório da frequência de pulso, os reflexos autonômicos simpáticos estão intactos, e a causa provável é uma hipovolemia. No entanto, a ausência de uma resposta compensatória é consistente com distúrbios centrais (p. ex., doença de Parkinson) ou periféricos (p. ex., polineuropatias) da função simpática, ou se trata de um efeito adverso de fármacos simpatolíticos (p. ex., fármacos anti-hipertensivos).

B. Pulso

Um pulso rápido ou irregular – em especial a irregularidade de pulso da **fibrilação atrial** – pode indicar uma arritmia cardíaca como causa de acidente vascular ou síncope.

C. Frequência respiratória

A frequência respiratória pode ser uma pista para a causa de um distúrbio metabólico associado a coma ou estado confusional. Uma respiração rápida (taquipneia) pode ser observada na encefalopatia hepática, nos distúrbios pulmonares, na sepse ou na intoxicação



▲ **Figura 1-3** Teste para hipotensão ortostática. A pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca são medidas com o paciente deitado (*esquerda*) e, posteriormente, a cada minuto depois de ficar em pé, durante cinco minutos (*direita*). Uma redução de ≥ 20 mm na pressão sistólica ou de ≥ 10 mm na pressão diastólica indica hipotensão ortostática. Quando a função autonômica está normal, como na hipovolemia, existe um aumento compensatório na frequência cardíaca, enquanto a falta disso sugere insuficiência autonômica.

por salicilato; uma depressão respiratória é observada nos distúrbios pulmonares e na intoxicação por fármacos sedativos. A taquipneia também pode ser uma manifestação de doença neuromuscular afetando o diafragma. Padrões respiratórios anormais também são observados no coma: respiração de Cheyne-Stokes (respirações profundas alternadas, ou hiperpneia e apneia) pode ocorrer em distúrbios metabólicos ou com lesões hemisféricas, enquanto respirações apnêusticas, agrupadas ou atáxicas (ver Capítulo 3, Coma) indicam um distúrbio do tronco cerebral.

D. Temperatura

A febre (hipertermia) ocorre com infecção das meninges (meningite), do cérebro (encefalite) ou da medula espinal (mielite). A hipotermia pode ser observada na intoxicação por etanol ou por fármacos sedativos, na hipoglicemia, na encefalopatia hepática, na encefalopatia de Wernicke e no hipotireoidismo.

Pele

A icterícia sugere doença hepática como causa de estado confusional ou distúrbio de movimento. Pele seca e grossa, cabelos quebradiços e secos e edema subcutâneo são características de hipotireoidismo. Petéquias são observadas na meningite meningocócica, e petéquias ou equimoses podem sugerir uma coagulopatia como causa de hemorragia subdural, intracerebral ou paraspinal. Endocardite bacteriana, uma causa de acidente vascular cerebral, pode levar a diversas lesões cutâneas, incluindo hemorragias subungueais, nódulos de Osler (edemas dolorosos na região distal dos dedos da mão) e lesões de Janeway (hemorragias indolores das palmas das mãos e das plantas dos pés). Pele seca e quente acompanha a intoxicação por fármacos anticolinérgicos.

Cabeça, olhos, orelhas e pescoço

A. Cabeça

O exame da cabeça pode revelar sinais de traumatismo, como lacerações ou contusões do couro cabeludo. A fratura da base de crânio pode levar a hematoma pós-auricular (**sinal de Battle**), hematoma periorbital (**"olhos de guaxinim"**), hemotímpano, otorreia ou rinorreia de líquido cerebrospinal (LCS) (**Figura 1-4**). A percussão do crânio sobre um hematoma subdural pode causar dor. Um sopro vascular à ausculta do crânio pode estar associado com malformações arteriovenosas.



A



B

▲ **Figura 1-4** Os sinais de traumatismo de crânio incluem hematoma periorbital (olhos de guaxinim, **A**) ou hematoma pós-auricular (sinal de Battle, **B**), sendo ambos sugestivos de fratura da base do crânio. (De Knoop KJ, Stack LB, Storrow AB, et al. *The Atlas of Emergency Medicine*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

B. Olhos

Escleras ictéricas são observadas na doença hepática. Anéis pigmentados nas córneas (**Kayser-Fleischer**) – melhor observados com a lâmpada de fenda – são produzidos pela deposição de cobre na doença de Wilson. Hemorragias retinianas (manchas de Roth) podem ocorrer na endocardite bacteriana, que também está associada a êmbolos sépticos que podem levar a acidentes vasculares cerebrais. Exoftalmia é observada no hipertireoidismo, na presença de massas orbitais ou retro-orbitais, e na trombose de seio cavernoso.

C. Orelhas

O exame otoscópico mostra abaulamento, opacidade e eritema da membrana timpânica na otite média, que pode se disseminar para produzir meningite bacteriana.

D. Pescoço

Sinais meníngeos (**Figura 1-5**), como a rigidez de nuca à flexão passiva ou à flexão do quadril após uma flexão do pescoço (**sinal de Brudzinski**), são observados na meningite e na hemorragia subaracnóidea. Movimento lateral restrito (flexão lateral ou rotação) do pescoço pode acompanhar espondilose cervical. A ausculta do pescoço pode revelar um sopro carotídeo, consistente com predisposição ao acidente vascular cerebral.

Tórax e cardiovascular

Sinais de fraqueza dos músculos respiratórios – como uma retração muscular intercostal e o uso de músculos acessórios – podem ocorrer nos distúrbios neuromusculares. Murmúrio cardíaco pode estar associado à doença cardíaca valvar, predispondo ao acidente vascular cerebral, e à endocardite infecciosa e suas sequelas neurológicas.

Abdome

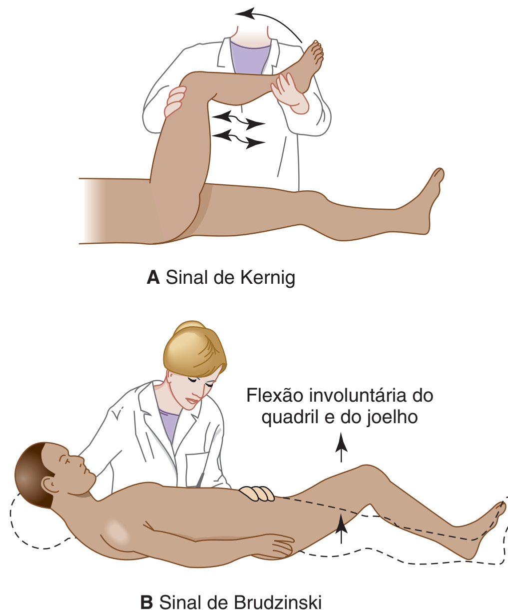
O exame do abdome pode revelar uma fonte de infecção sistêmica ou sugerir doença hepática, e é sempre importante em pacientes com dor nas costas de início recente, pois vários processos patológicos intra-abdominais (p. ex., carcinoma pancreático ou aneurisma de aorta) podem produzir dor que irradia para as costas.

Extremidades e costas

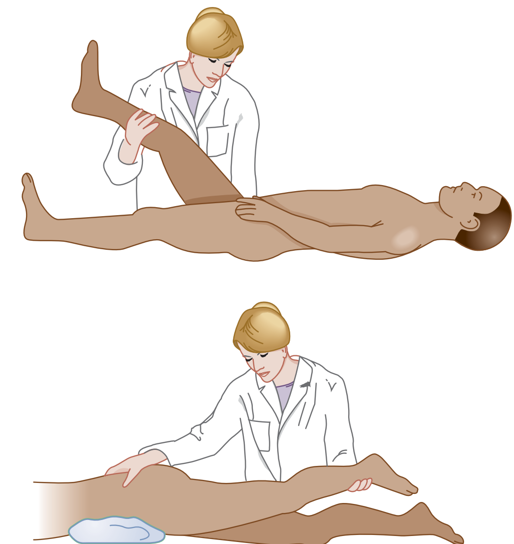
A resistência à extensão passiva do joelho com o quadril fletido (**sinal de Kernig**) é observada na meningite. A elevação da perna estendida com o paciente em posição supina (elevação da perna reta, ou **sinal de Lasègue**) leva ao estiramento das raízes L4-S2 e do nervo isquiático, enquanto a elevação da perna estendida com o paciente em posição prona (elevação reversa da perna reta) promove o estiramento das raízes L2-L4 e do nervo femoral, podendo reproduzir dor radicular em pacientes com lesões que afetem essas estruturas (**Figura 1-6**). Dor localizada com percussão da coluna pode ser um sinal de infecção vertebral ou epidural. A ausculta da coluna pode revelar um sopro decorrente de malformação vascular.

Reto e pelve

O exame retal pode fornecer evidência de sangramento gastrintestinal, um precipitante comum de encefalopatia hepática. O exame retal ou pélvico pode evidenciar uma lesão de massa, responsável pela dor referida para as costas.



▲ **Figura 1-5** Sinais de irritação meníngea. O sinal de Kernig (**A**) é a resistência à extensão passiva do joelho com o quadril fletido. O sinal de Brudzinski (**B**) é a flexão do quadril e do joelho em resposta à flexão passiva do pescoço. (De LeBlond RF, DeGowin RL, Brown DD. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)



▲ **Figura 1-6** Sinais de irritação de raiz nervosa lombossacra. A elevação da perna reta, ou sinal de Lasègue (*acima*), significa dor em uma raiz L4-S2 ou na distribuição do nervo isquiático em resposta à elevação da perna estendida, estando o paciente em posição supina. O sinal reverso do levantamento da perna ereta (*abaixo*) significa dor na raiz L2-L4 ou na distribuição do nervo femoral em resposta à elevação da perna estendida com o paciente em pronação. (De LeBlond RF, DeGowin RL, Brown DD. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2009.)

EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico deve ser adaptado à queixa específica de cada paciente. Cada área de exame – estado mental, nervos cranianos, função motora, função sensorial, coordenação, reflexos, marcha e postura – deve sempre ser abordada, alterando-se apenas a ênfase relativa dada a essas áreas. A história do paciente deve ter levantado questões que possam ser abordadas pelo exame. Por exemplo, se a queixa do paciente é fraqueza, o examinador pesquisa para determinar sua distribuição e gravidade, e se ela é acompanhada de déficits em outras áreas, como sensibilidade e reflexos. O objetivo é obter a informação necessária para chegar a um diagnóstico anatômico ao término do exame.

Exame do estado mental

O exame do estado mental aborda duas questões essenciais: (1) o **nível de consciência** está normal ou anormal? (2) se o nível de consciência permite um exame mais detalhado, a **função cognitiva** está normal e, se não estiver, qual é a natureza e a extensão da anormalidade?

A. Nível de consciência

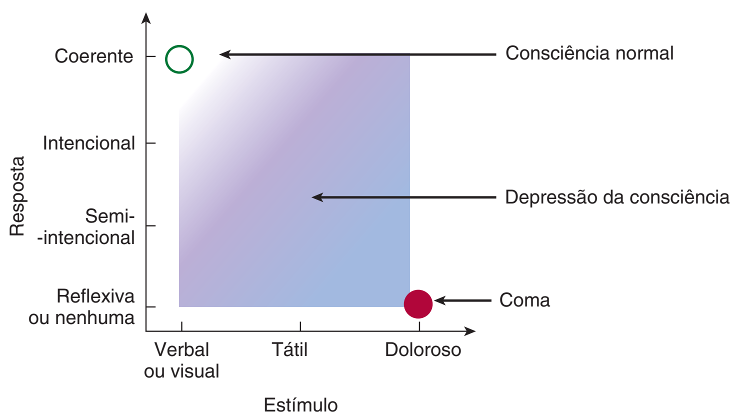
A consciência é o reconhecimento do mundo interno e externo, e o nível de consciência é descrito em termos do estado aparente de vigília do paciente e de sua resposta a estímulos. Um paciente com um nível de consciência normal está **acordado** (ou pode ser acordado), **alerta** (responde apropriadamente a estímulos visuais ou verbais) e **orientado** (sabe quem ele é, que local está e a data ou a hora aproximada).

Uma consciência anormal (rebaixada) representa uma variação desde sonolência leve até ausência completa de responsividade e incapacidade de acordar (ver Capítulo 3, Coma). Uma depressão da consciência próxima do coma, algumas vezes, é referida como estado confusional, delírio ou estupor, mas deve ser caracterizada mais precisamente em termos dos padrões observados de estímulo-resposta. Um distúrbio progressivamente mais grave da consciência requer estímulos de intensidade crescente para provocar respostas cada vez mais primitivas (sem propósito ou reflexas) (**Figura 1-7**).

B. Função cognitiva

A função cognitiva envolve muitas esferas de atividades, algumas localizadas e outras dispersas por todos os hemisférios cerebrais. Para o exame cognitivo, a estratégia consiste em avaliar uma gama de funções específicas e, caso sejam encontradas anormalidades, avaliar se elas podem ser atribuídas a uma região específica do cérebro ou se requerem um envolvimento cerebral mais amplo. Por exemplo, distúrbios discretos de linguagem (**afasia**) e memória (**amnésia**) muitas vezes podem ser atribuídos a uma área cerebral circunscrita, enquanto uma deterioração mais global da função cognitiva, como se observa na demência, implica doença difusa ou multifocal.

1. **Funções bifrontais ou difusas** – A **atenção** é a capacidade de se concentrar em um estímulo sensorial particular, excluindo outros; a **concentração** é a atenção mantida. A atenção pode ser examinada pedindo ao paciente que repita imediatamente uma série de algarismos (uma pessoa normal é capaz de repetir 5 a 7 algarismos corretamente), e a concentração pode ser testada solicitando ao paciente que conte regressivamente sete números a partir do 100. Processos de pensamento abstrato como a **percepção** e o **julgamen-**



▲ **Figura 1-7** Avaliação do nível de consciência em relação à resposta do paciente à estimulação. Um paciente consciente normal responde coerentemente à estimulação visual ou verbal, enquanto um paciente com distúrbio da consciência requer estimulação cada vez mais intensa e apresenta respostas cada vez mais primitivas.

to podem ser avaliados solicitando ao paciente para listar semelhanças e diferenças entre objetos (p. ex., uma maçã e uma laranja), interpretar provérbios (interpretações excessivamente concretas sugerem uma redução da capacidade de abstração) ou descrever o que ele faria em uma situação hipotética que requeira julgamento (p. ex., ao achar na rua um envelope endereçado). A **base de conhecimento** pode ser testada perguntando ao paciente informações que uma pessoa normal com a mesma idade e nível cultural presumivelmente tenha (p. ex., o nome do presidente, conhecimentos gerais ou os principais eventos publicados nos jornais). Este não pretende ser um teste de inteligência, mas visa determinar se o paciente incorporou normalmente novas informações em um passado recente. A **emoção** é a correlação comportamental externa do **humor** (interno) do paciente e pode se manifestar pela loquacidade ou a falta dela, pela expressão facial e pela postura. O diálogo com o paciente também pode revelar anormalidades do conteúdo de pensamento, como **ilusões** ou **alucinações**, que em geral estão associadas à doença psiquiátrica, mas que também podem estar presentes em estados confusionais (p. ex., na abstinência alcoólica) ou nas crises parciais complexas.

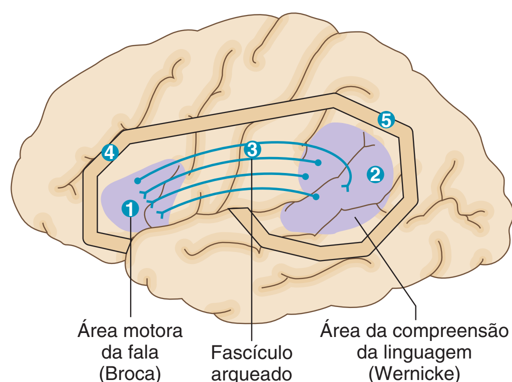
2. **Memória** – A memória é a capacidade de registrar, armazenar e reter informação, podendo estar prejudicada por doença cortical difusa ou doença bilateral do lobo temporal. Do ponto de vista clínico, a memória é avaliada por meio do teste da **memória imediata**, da **memória recente** e da **memória remota**, as quais correspondem, de modo geral, ao registro, à armazenagem e à recuperação da informação, respectivamente. Os testes para a **recuperação imediata** são semelhantes aos testes de atenção (ver discussão prévia) e incluem fazer o paciente repetir imediatamente uma lista de números ou objetos. Para testar a **memória recente**, pode-se solicitar ao paciente que repita a mesma lista depois de 3 a 5 minutos. A **memória remota** é testada perguntando ao paciente dados importantes que ele possa ter aprendido no passado, como dados pessoais ou familiares, ou eventos históricos de maior importância. Estados confusionais prejudicam a recuperação imediata, enquanto distúrbios da memória (**amnésia**) costumam estar associados ao envolvimento predominantemente da memória recente, estando a memória remota preservada até os estágios finais. Memórias carregadas pessoal e emocionalmente tendem a ser priorizadas no armazenamento, ocorrendo o oposto na **amnésia psicogênica.** A incapacidade de um paciente acordado e alerta em lembrar seu próprio nome sugere fortemente um distúrbio psicogênico.

3. **Linguagem** – Os elementos essenciais da linguagem são a compreensão, a repetição, a fluência, a nominação, a leitura e a escrita, sendo que todos devem ser testados quando existe suspeita de um distúrbio da linguagem (**afasia**). Existem diversas síndromes afásicas, cada uma caracterizada por um padrão particular de distúrbio da linguagem (**Tabela 1-1**) e com frequência correlacionada com um local específico da patologia (**Figura 1-8**). A **afasia de expressão**, **não fluente**, **motora ou de Broca** caracteriza-se pela escassez de fala espontânea e pela natureza agramatical e telegráfica da pouca fala produzida. A expressão da linguagem é testada listando-se as anormalidades encontradas quando o paciente fala de maneira espontânea e responde as perguntas. Os pacientes com essa síndrome não são capazes de escrever normalmente ou de repetir (testados com frases de pouco conteúdo, como "sem mais nem porquê"), mas sua compreensão da linguagem está intacta. Assim, quando o paciente é solicitado a fazer algo que não envolve expressão da linguagem (p. ex., "feche os olhos"), ele é capaz de fazê-lo. O paciente em geral está consciente de seu distúrbio, e frustrado em relação a ele. Na **afasia receptiva**, **fluente**, **sensorial ou de Wernicke**, a expressão da linguagem é normal, mas existe um distúrbio da compreensão e da repetição. É produzido um grande volume de linguagem, mas esta não faz sentido e pode incluir erros parafásicos (uso de palavras semelhantes à

Tabela 1-1 Síndromes afásicas

Tipo	Fluência	Compreensão	Repetição
Expressiva (Broca)	–	+	–
Receptiva (Wernicke)	+	–	–
Global	–	–	–
Condução	+	+	–
Expressiva transcortical	–	+	+
Receptiva transcortical	+	–	+
Global transcortical	–	–	+
Anômica (nomeação)	+	+	+

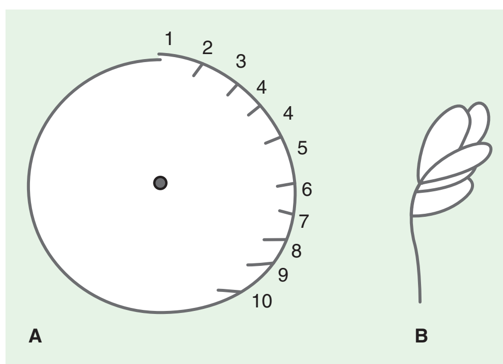
(Modificada de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.) Ver também Figura 1-8.



▲ **Figura 1-8** As áreas cerebrais envolvidas na função da linguagem incluem a área da compreensão da linguagem (Wernicke), a área motora da fala (Broca) e o fascículo arqueado. As lesões nos locais numerados produzem afasias com características diferentes: (**1**) afasia de expressão, (**2**) afasia de recepção, (**3**) afasia de condução – embora o papel do fascículo arqueado tenha sido questionado, (**4**) afasia transcortical de expressão e (**5**) afasia transcortical de recepção. Ver também Tabela 1-1. (Modificada de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

palavra correta) e neologismos (palavras inventadas). A linguagem escrita é igualmente incoerente, e a repetição é defeituosa. O paciente não é capaz de seguir comandos orais ou escritos, mas é capaz de imitar a ação do examinador quando a solicitação é feita por meio de um gesto. Esses pacientes não costumam estar cientes disso e, consequentemente, não estão perturbados com sua afasia. A **afasia global** combina características da afasia expressiva e da receptiva – os pacientes não conseguem se expressar, nem compreender, e não repetem a linguagem falada ou escrita. Outras formas de afasia incluem **afasia de condução**, na qual a repetição está prejudicada, enquanto a expressão e a compreensão estão intactas; **afasia transcortical**, na qual ocorre uma afasia expressiva, receptiva ou global com repetição intacta, e **afasia anômica**, um distúrbio seletivo da nominação. A linguagem é diferente da **fala**, sendo o ponto motor final na expressão oral da linguagem. Um distúrbio da fala (**disartria**) pode ser difícil de distinguir da afasia, mas ele sempre poupa a compreensão da linguagem oral e escrita e a expressão escrita.

4. **Integração sensorial** – Distúrbios da integração sensorial resultam de lesões do lobo parietal e se manifestam por um erro de percepção ou uma desatenção aos estímulos sensoriais no lado contralateral à lesão, mesmo que as modalidades sensoriais primárias (p. ex., o tato) estejam intactas naquele lado. Pacientes com lesões parietais podem demonstrar qualquer um dos diversos sinais. **Astereognosia** é a incapacidade de identificar pelo tato um objeto colocado na mão. Estando o paciente com os olhos fechados, solicita-se que ele identifique objetos como moedas, chaves e alfinetes de segurança. **Agrafestesia** é a incapacidade de identificar pelo tato um número escrito na mão. A falha de **discriminação entre dois pontos** é a incapacidade de diferenciar entre um único estímulo e dois estímulos aplicados simultaneamente, adjacentes, mas separados; são estímulos que uma pessoa normal pode distinguir (ou é capaz de distinguir do lado normal). Por exemplo, as pontas de duas canetas podem ser aplicadas juntas na ponta de um dedo e, então, ser gradualmente separadas até que sejam percebidas como objetos isolados; a distância na qual isso ocorre é registrada. **Alestesia** é o erro de localização (em geral mais proximal) de um estímulo tátil. **Extinção** é a incapacidade de perceber um estímulo visual ou tátil quando aplicado bilateralmente, embora possa ser percebido quando aplicado unilateralmente. **Negligência** é a incapacidade de perceber o espaço ou de usar os membros de um lado do corpo. **Anosognosia** é a não percepção de um déficit neurológico. **Apraxia de construção** é a incapacidade de desenhar uma representação precisa do espaço externo, como preencher os algarismos de um relógio ou copiar figuras geométricas (**Figura 1-9**).
5. **Integração motora** – Praxia é a aplicação do aprendizado, e **apraxia** é a incapacidade de realizar tarefas previamente aprendidas, a despeito de apresentar funções motoras e sensoriais intactas. Testes típicos para apraxia envolvem pedir



▲ **Figura 1-9** Negligência unilateral (*lado esquerdo*) em um paciente com uma lesão parietal direita. Foi solicitado ao paciente para preencher os algarismos no mostrador de um relógio (**A**) e desenhar uma flor (**B**). (Reproduzida de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

ao paciente que demonstre como deveria usar uma chave, um pente ou um garfo, sem outros adereços. Apraxias unilaterais são comumente causadas por lesões do córtex pré-motor frontal contralateral. Apraxias bilaterais, como a apraxia da marcha, podem ser observadas nas lesões bifrontais ou cerebrais difusas.

Nervos cranianos

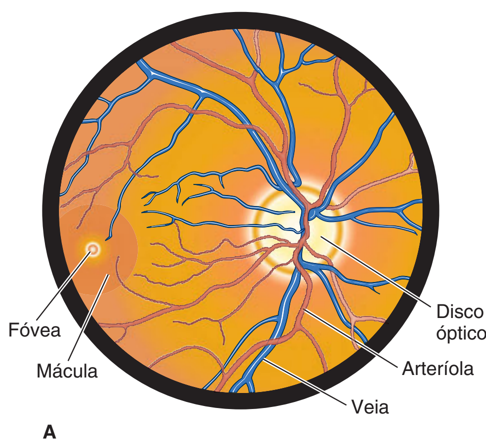
A. Nervo olfatório (I)

O nervo olfatório medeia o sentido do olfato e pode ser testado solicitando ao paciente que identifique odores comuns, como o odor de café, baunilha, hortelã ou cravos. Supõe-se que a função do nervo esteja normal quando o paciente detecta o odor, mesmo que não seja capaz de identificá-lo corretamente. Cada narina é testada separadamente. Substâncias irritantes como o álcool não devem ser usadas, pois podem ser detectadas como estímulos nocivos, independentemente dos receptores olfativos.

B. Nervo óptico (II)

O nervo óptico transmite informação visual a partir da retina, através do quiasma óptico (em que as fibras dos lados nasais ou mediais de ambas as retinas, transportando informações das metades temporais ou laterais de ambos os campos visuais, se cruzam), para então trafegar pelos tratos ópticos para o núcleo geniculado lateral do tálamo. A função do nervo óptico é avaliada separadamente para cada olho e envolve a inspeção do fundo de olho (fundoscopia) por meio de oftalmoscopia direta, mensuração da acuidade visual e mapeamento do campo visual.

1. **Oftalmoscopia** – esse procedimento deve ser realizado em uma sala escura para a dilatação das pupilas, facilitando a observação do fundo de olho. Colírios midriáticos (simpatomiméticos ou anticolinérgicos) são eventualmente usados para aumentar a dilatação, mas isso não deve ser feito antes de serem testados a acuidade visual e os reflexos pupilares, nem em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não tratado ou portadores de uma lesão de massa intracraniana que possa levar a uma herniação transtentorial. O **disco óptico** normal (**Figura 1-10**) é uma estrutura amarelada e oval, situada em posição nasal junto ao polo posterior do olho. As margens do disco e os vasos sanguíneos que o cruzam devem ser bem demarcados, e as veias devem apresentar pulsações espontâneas. A **mácula**, uma área mais pálida que o resto da retina, está localizada a cerca de dois diâmetros de disco em região temporal à margem temporal do disco óptico e pode ser visualizada com o paciente olhando para a luz do oftalmoscópio. Em pacientes com problemas oftalmológicos, a anormalidade mais importante a ser identificada à oftalmoscopia é o edema do disco óptico, resultando de um **aumento da pressão intracraniana (papiledema)**. No papiledema precoce (**Figura 1-11**), as veias da retina estão ingurgitadas, e as pulsações venosas espontâneas estão ausentes. O disco pode estar hiperêmico, com hemorragias lineares em suas bordas. As margens do disco se tornam borradas inicialmente junto à borda nasal. No papiledema completamente desenvolvido, os discos ópticos estão elevados acima do plano da retina, e os vasos sanguíneos, que cruzam a borda discal, estão



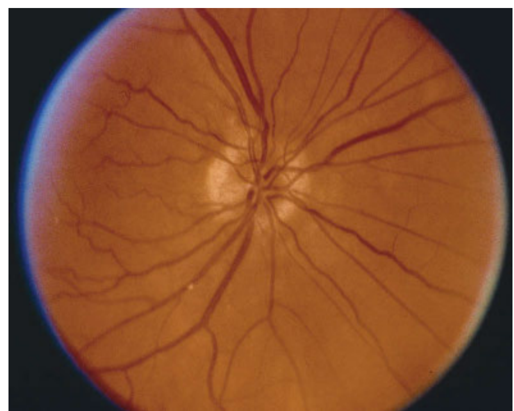


Figura 1-10 Fundo de olho normal (**B**). O diagrama mostra marcações correspondentes à fotografia (**A**). (Foto de Diane Beeston; reproduzida, com permissão, de Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. *General Ophthalmology*. 15th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999.)


A


B


C

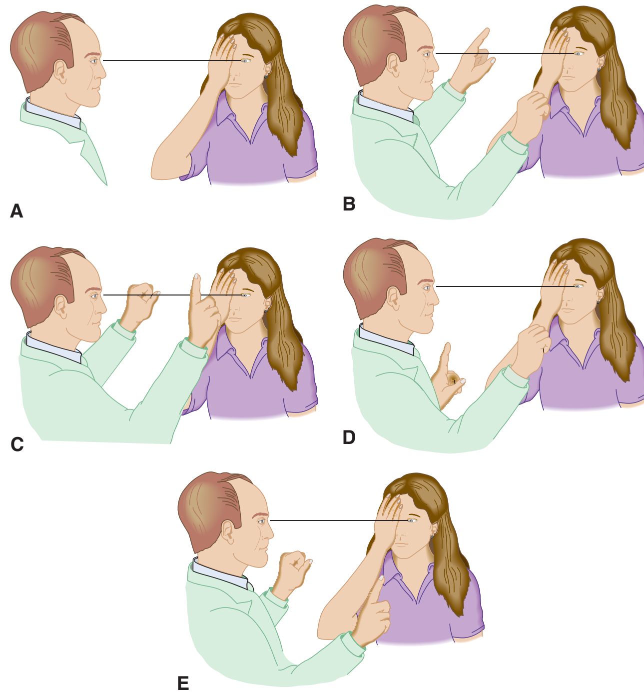

D

▲ **Figura 1-11** Aspecto do fundo de olho na presença de papiledema. (**A**) Na fase precoce do papiledema, as margens superior e inferior do disco óptico estão borradas em decorrência do espessamento da camada de fibras nervosas que entram no disco. (**B**) Papiledema moderado com edema discal. (**C**) No papiledema completamente desenvolvido, o disco óptico encontra-se edemaciado, elevado e congestionado, e as veias retinianas estão acentuadamente dilatadas; podem ser observadas fibras ópticas edemaciadas (manchas brancas) e hemorragias. (**D**) No papiledema atrófico crônico, o disco óptico é pálido e levemente elevado, e suas margens estão borradas. (Cortesia de Nancy Newman.)

obscurecidos. O papiledema quase sempre é bilateral, não costuma prejudicar a visão, exceto pelo aumento do ponto cego, e não é doloroso. Outra anormalidade – o **disco óptico pálido** – é produzida pela atrofia do nervo óptico. Essa condição pode ser observada em pacientes com **esclerose múltipla** ou outros distúrbios e está associada com defeitos na acuidade visual, nos campos visuais ou na reatividade pupilar.

2. **Acuidade visual** – deve ser testada em condições que eliminem erros de refração. Desse modo, pacientes que usam lentes devem ser examinados usando-as. A acuidade é testada separadamente em cada olho, usando uma Tabela de Snellen a aproximadamente 6 m (20 pés) para a visão distante ou um cartão portátil de Rosenbaum a aproximadamente 36 cm (14 polegadas) para a visão próxima. A menor linha que ainda possa ser lida é anotada, e a acuidade visual é expressa em frações: 20/20 indica acuidade normal, com aumento do denominador quando a visão piora. O distúrbio mais grave pode ser graduado de acordo com a distância na qual o paciente é capaz de contar dedos, discernir movimentos da mão ou perceber luz. Nas lesões do nervo óptico, a visão de cores vermelho-verde, muitas vezes, está desproporcionalmente prejudicada e pode ser testada usando canetas ou alfinetes coloridos ou com pranchas para visão de cores.

3. **Campos visuais** – os **campos visuais** são testados para cada olho separadamente, muitas vezes usando a técnica da **confrontação** (**Figura 1-12**). O examinador encontra-se em pé a uma distância de um braço de comprimento do paciente; o olho do paciente que não está sendo testado e o olho oposto do examinador estão fe-



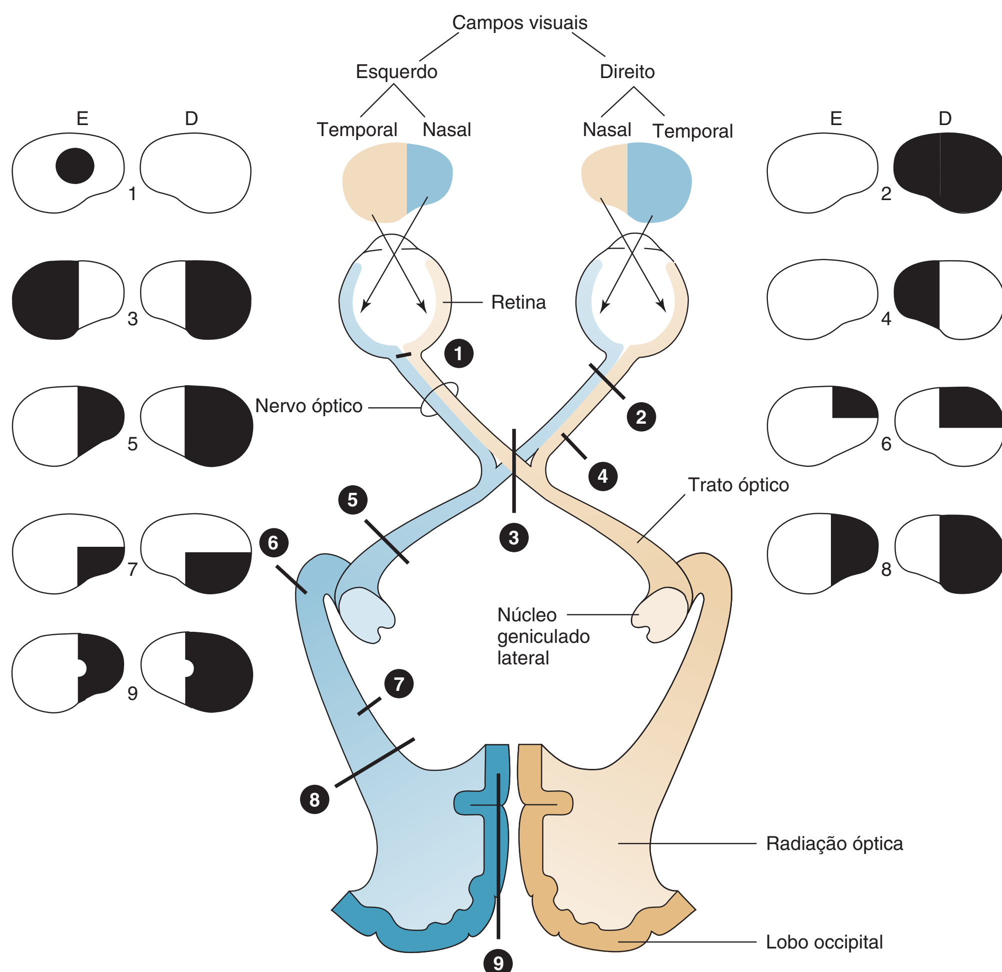
▲ **Figura 1-12** Teste de confrontação do campo visual. (**A**) O olho esquerdo do paciente e o olho direito do examinador estão alinhados. (**B**) Teste do quadrante nasal superior. (**C**) Teste do quadrante temporal superior. (**D**) Teste do quadrante nasal inferior. Então, o procedimento é repetido no outro olho do paciente. (**E**) Teste do quadrante temporal inferior.

chados ou cobertos. O paciente é instruído a fixar o olho aberto do examinador, sobrepondo os campos monoculares do paciente e do examinador. Usando o dedo indicador de qualquer mão, para localizar os limites periféricos do campo do paciente, o examinador move o dedo lentamente para dentro em todas as direções, até que o paciente o detecte. O tamanho do escotoma central (**ponto cego**) localizado na metade temporal do campo visual também pode ser medido em relação ao do examinador. O objetivo do teste de confrontação é determinar se o campo visual do paciente é coextensivo com – ou mais restrito que – o do examinador. Outra abordagem do teste de confrontação é usar a cabeça de um alfinete como alvo visual. Defeitos sutis de campo visual podem ser detectados pedindo ao paciente que compare a claridade de objetos coloridos apresentados em diferentes locais no campo ou medindo os campos com o uso de um alfinete de cabeça vermelha como alvo. Anormalidades maiores do campo visual podem ser detectadas em um paciente não completamente alerta, por meio da verificação do reflexo de piscar, quando o dedo do examinador é aproximado de seu olho vindo de diferentes direções. Em algumas situações (p. ex., no seguimento de um paciente com um defeito progressivo ou em resolução), é útil realizar um mapeamento mais preciso dos campos visuais, o que pode ser feito usando técnicas de perimetria, como tela tangente ou exames de campimetria computadorizada. Anormalidades comuns de campos visuais e suas correlações anatômicas são apresentadas na **Figura 1-13**.

C. Nervo oculomotor (III), nervo troclear (IV) e nervo abducente (VI)

Estes três nervos controlam a ação dos músculos intraoculares (esfíncter da pupila) e dos músculos extraoculares.

1. **Pupilas** – devem ser verificados o diâmetro e a forma das pupilas em luz ambiente e suas respostas à luz e acomodação. Pupilas normais têm diâmetro de ≈ 3 mm, em média em um ambiente bem iluminado, mas podem variar de ≈ 6 mm em crianças a < 2 mm nos indivíduos mais idosos, podendo diferir em tamanho de um lado para o outro em ≈ 1 mm (**anisocoria fisiológica**). Elas devem ser redondas e de formato regular. Pupilas normais se contraem rapidamente em resposta à iluminação direta, e um pouco menos à iluminação da pupila do lado oposto (resposta consensual), dilatando-se de novo rapidamente



▲ **Figura 1-13** Defeitos comuns do campo visual e suas bases anatômicas. **1. Escotoma central** causado por inflamação do disco óptico (neurite óptica) ou do nervo óptico (neurite retrobulbar). **2. Amaurose total do olho direito** decorrente de uma lesão completa do nervo óptico direito. **3. Hemianopsia bitemporal** causada por pressão exercida sobre o quiasma óptico por um tumor hipofisário. **4. Hemianopsia nasal direita** causada por uma lesão periquiasmática (p. ex., carótida interna calcificada). **5. Hemianopsia homônima direita** decorrente de uma lesão do trato óptico esquerdo. **6. Quadrantanopsia homônima superior direita** causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica decorrente de uma lesão do lobo temporal esquerdo (alça de Meyer). **7. Quadrantanopsia homônima inferior direita** causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica decorrente de uma lesão no lobo parietal esquerdo. **8. Hemianopsia homônima direita** decorrente de uma lesão completa da radiação óptica esquerda. (Um defeito semelhante também pode resultar da lesão 9.) **9. Hemianopsia homônima direita (poupando a mácula)** resultando de uma oclusão da artéria cerebral posterior.

quando a fonte de iluminação é removida. Quando os olhos convergem para um foco em um objeto mais próximo, como a ponta do próprio nariz (**acomodação**), as pupilas normais se contraem. A contração pupilar (**miose**) é mediada pelas fibras parassimpáticas que se originam no mesencéfalo e trafegam para o olho junto com o nervo oculomotor. A interrupção dessa via, por uma lesão hemisférica de massa levando ao coma e comprimindo o nervo em sua saída do tronco cerebral, leva a uma pupila dilatada (≈ 7 mm) e não reativa. A dilatação pupilar é controlada por um relé de três neurônios simpáticos, a partir do hipotálamo, através do tronco cerebral até o nível de T1 na medula espinal, até o gânglio cervical superior, chegando ao olho. Lesões em qualquer lugar ao longo dessa via resultam em pupilas contraídas (≤ 1 mm) e não reativas. Outras anormalidades pupilares comuns encontram-se listadas na **Tabela 1-2**.

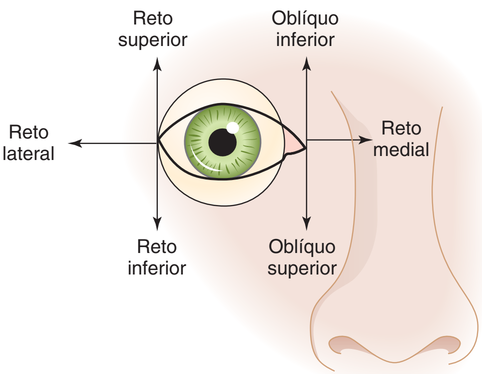
Tabela 1-2 Anormalidades pupilares comuns

Nome	Aspecto	Reatividade (luz)	Reatividade (acomodação)	Local da lesão
Pupila de Adie (tônica)	Pupila grande unilateral	Lenta	Normal	Gânglio ciliar
Pupila de Argyll Robertson	Pupilas pequenas e irregulares bilateralmente	Ausente	Normal	Mesencéfalo
Síndrome de Horner	Pupila unilateral pequena e ptose	Normal	Normal	Inervação simpática do olho
Pupila de Marcus Gunn	Normal	Consensual > direta	Normal	Nervo óptico

2. **Pálpebras e órbitas** – as **pálpebras** devem ser examinadas quando o paciente se encontra com os olhos abertos. A distância entre a pálpebra superior e a inferior (fissura interpalpebral) em geral é de ≈ 10 mm, sendo aproximadamente igual nos dois olhos. A pálpebra superior costuma cobrir 1 a 2 mm da íris, mas aumenta com a queda da pálpebra (**ptose**) decorrente de lesão do músculo elevador da pálpebra ou de seu suprimento pelo nervo oculomotor (III) ou simpático. A ptose ocorre junto com miose (e está, por vezes, associada a ausência da sudorese ou **anidrose** da região frontal) na **síndrome de Horner**. Uma protrusão anormal do olho a partir da órbita (**exoftalmia** ou **proptose**) é mais facilmente detectada quando o examinador coloca-se em pé atrás do paciente sentado e olha para baixo para observar os olhos do paciente.
3. **Movimentos oculares** – os movimentos oculares são realizados pela ação de seis músculos ligados a cada globo ocular, que atuam para mover o olho em cada uma das seis posições cardeais do olhar (**Figura 1-14**). Ações iguais e opostas desses seis músculos no estado de repouso colocam o olho em posição média ou primária, ou seja, olhando diretamente para a frente. Quando a função de um músculo extraocular está comprometida, o olho é incapaz de se mover na direção de ação do músculo afetado (**oftalmoplegia**) e pode desviar para a direção oposta em decorrência da falta de oposição de outros músculos extraoculares. Quando os olhos estão desalinhados, as imagens virtuais de objetos percebidos chegam a uma região diferente da retina, criando a ilusão de visão dupla ou **diplopia**. Os músculos extraoculares são inervados pelos nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI), e defeitos dos movimentos oculares podem resultar de lesões nervosas ou musculares. O nervo oculomotor (III) inerva todos os músculos extraoculares, exceto o oblíquo superior, que é inervado pelo nervo troclear (IV), e o reto lateral, que é inervado pelo nervo abducente (VI).

Em decorrência de sua inervação diferencial, o padrão de envolvimento ocular muscular, em condições patológicas, pode ajudar a diferenciar um distúrbio dos músculos oculares de um distúrbio que afeta um nervo craniano.

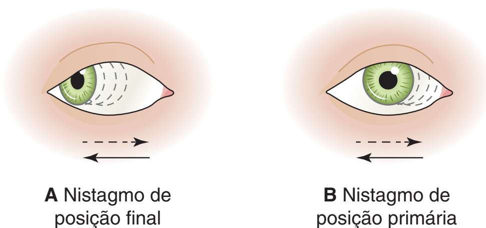
O movimento ocular é testado quando o paciente olha para a luz de uma lanterna em cada uma das posições cardeais do olhar. O examinador observa se os olhos do paciente se movem completamente e de modo **conjugado** em cada direção. Com o olhar conjugado normal, a luz de uma lanterna incide no mesmo local em ambas as córneas. Devem ser observadas limitações do movimento dos olhos e qualquer distúrbio de conjugação. Se há queixa de diplopia, é preciso identificar o músculo fraco responsável, fazendo com que o paciente olhe na direção em que a separação de imagens é maior. Então, cada olho é coberto alternadamente, e o paciente é solicita-



▲ **Figura 1-14** As seis posições cardeais do olhar para o exame dos movimentos oculares. O olho é aduzido pelo reto medial e abduzido pelo reto lateral. O olho aduzido é elevado pelo oblíquo inferior e deprimido pelo oblíquo superior; o olho abduzido é levantado pelo reto superior e deprimido pelo reto inferior. Todos os músculos extraoculares são inervados pelo nervo oculomotor (III), exceto o oblíquo superior, que é inervado pelo nervo troclear (IV), e o reto lateral, que é inervado pelo nervo abducente (VI).

do a informar qual das duas imagens (perto ou longe) desaparece. A imagem mais deslocada na direção do olhar está sempre relacionada com o olho fraco. De maneira alternada, um olho é coberto com um vidro translúcido vermelho, ou com celofane, o que permite a identificação do olho responsável por cada imagem. Por exemplo, na fraqueza do músculo reto lateral esquerdo, a diplopia é máxima no olhar para a esquerda, e a imagem situada mais à esquerda das duas imagens vistas desaparece quando o olho esquerdo é coberto.

4. **Oscilações oculares – nistagmo**, ou oscilações rítmicas dos olhos, pode ocorrer nos extremos do olhar voluntário em indivíduos normais. Em outras situações, no entanto, essa condição pode ser decorrente de medicamentos anticonvulsivantes ou sedativos, ou refletir uma doença que afeta os músculos extraoculares ou sua inervação, ou as vias vestibulares ou cerebelares. A forma mais comum, o **nistagmo sacádico**, consiste em uma fase lenta de movimento, seguida por uma fase rápida na direção oposta (**Figura 1-15**). Para detectar o nistagmo, os olhos são observados na posição primária e em cada uma das posições cardeais do olhar. Se houver nistagmo, ele deve ser descrito de acordo com a posição do olhar na qual ele ocorre, sua direção e amplitude (fina ou grosseira), os fatores precipitantes, como alterações na posição da cabeça, e os sintomas associados, como vertigem. A direção do nistagmo sacádico é, por convenção, a direção da fase rápida (p. ex., nistagmo batendo para a esquerda). O nistagmo sacádico aumenta em amplitude com o olhar na direção da fase rápida (lei de Alexander). Uma forma menos comum de nistagmo é o **nistagmo pendular**, que costuma começar na infância e tem a mesma velocidade em ambas as direções.



▲ **Figura 1-15** **Nistagmo**. Um desvio lento dos olhos da posição de fixação (*seta tracejada*) é corrigido por um movimento rápido de retorno (*seta contínua*). A direção do nistagmo é denominada de acordo com seu componente rápido. O nistagmo da posição primária tem maior probabilidade de ser patológico que o nistagmo da posição final. (De LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

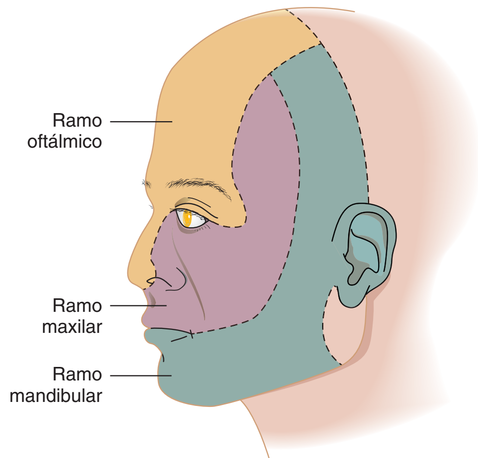
D. Nervo trigêmeo (V)

O nervo trigêmeo carrega fibras sensoriais e fibras motoras para os músculos mastigatórios. O toque facial e a sensação térmica são testados tocando a face do paciente e posicionando a superfície fria de um diapasão em ambos os lados da face simultaneamente, na distribuição de cada divisão do nervo trigêmeo – **ramo oftálmico** (**V1**, região frontal), **ramo maxilar** (**V2**, região malar) e **ramo mandibular** (**V3**, mandíbula) (**Figura 1-16**). Pergunta-se ao paciente se a sensação é a mesma em ambos os lados e, caso não seja, pergunta-se em qual dos lados o estímulo é percebido como mais fraco ou onde a temperatura é mais fria. Para testar o **reflexo corneano**, um pedaço de algodão é passado levemente sobre a superfície lateral do olho (fora da visão do indivíduo). A resposta normal, mediada por um arco reflexo que depende do ramo sensitivo do nervo trigêmeo (V1) e da função motora do nervo facial (VII), é o piscar bilateral dos olhos.

Na presença de um distúrbio funcional do trigêmeo, nenhum olho pisca, enquanto o piscar unilateral indica uma lesão de nervo facial no lado que não pisca. A função motora do trigêmeo é testada pela observação da simetria da abertura e do fechamento da boca; durante o fechamento, a mandíbula desce de modo mais rápido e mais intenso do lado fraco, deixando o rosto torto. Uma fraqueza menos intensa pode ser detectada pedindo-se ao paciente para cerrar os dentes, enquanto se tenta abrir a mandíbula. A força normal da mandíbula não consegue ser superada pelo examinador.

E. Nervo facial (VII)

O nervo facial supre os músculos faciais e medeia o paladar de cerca de dois terços anteriores da língua (**Figura 1-17**). Para testar a força desse nervo, deve-se



▲ **Figura 1-16** Ramos sensoriais do nervo trigêmeo (V). (De Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

observar a face do paciente verificando-se a simetria ou a assimetria das fissuras palpebrais e das pregas nasolabiais em repouso. Depois, pede-se ao paciente para franzir a testa, apertar os olhos, de modo que fiquem bem fechados (procurando-se por assimetria à medida que os cílios se projetam), e sorrir ou mostrar os dentes. Novamente, o examinador observa a simetria ou a assimetria. Com uma lesão periférica (nervo facial), todo o lado da face está enfraquecido, e o olho não pode ser completamente fechado. Com uma lesão central (p. ex., hemisférica), a região frontal está poupada, e existe possibilidade de fechar o olho. Acredita-se que essa discrepância resulte de uma dupla inervação motora da face superior. Do ponto de vista tradicional, acredita-se que exista uma representação cortical bilateral da face superior, mas também foi sugerido que existem duas entradas que se originam do mesmo hemisfério, uma dentro da distribuição da artéria cerebral média e a outra no território da artéria cerebral anterior. Uma fraqueza bilateral não pode ser detectada pela comparação entre os dois lados. Ela é testada solicitando ao paciente que feche os olhos e cerre os lábios com força e, então, infle as bochechas. Se a força for normal, o examinador não será capaz de forçar a abertura das pálpebras e dos lábios ou fazer o ar escapar ao comprimir as bochechas do paciente. A fraqueza facial pode estar associada à disartria que se acentua para os sons de *m*. Se o paciente conseguia assobiar normalmente, ele pode ter perdido essa habilidade com a fraqueza facial. Para testar o paladar, aplicadores com pontas de algodão são mergulhados em soluções de sabor doce, azedo, salgado ou amargo e colocados na língua protraída. Pede-se, então, ao paciente que identifique o sabor.

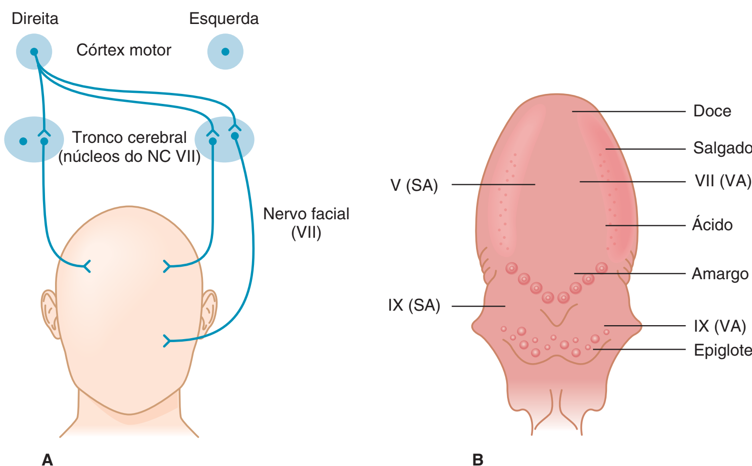
F. Nervo acústico (VIII)

O nervo acústico tem duas divisões – auditiva e vestibular – que estão envolvidas na audição e no equilíbrio, respectivamente. O exame deve incluir a inspeção otoscópica dos canais auditivos e das membranas timpânicas, a avaliação da acuidade auditiva em cada orelha e os testes de Weber e Rinne realizados com um diapasão de 512 Hz. A acuidade auditiva pode ser testada grosseiramente, esfregando o polegar e o dedo indicador em conjunto, acerca de 2 polegadas de distância de cada orelha do paciente.

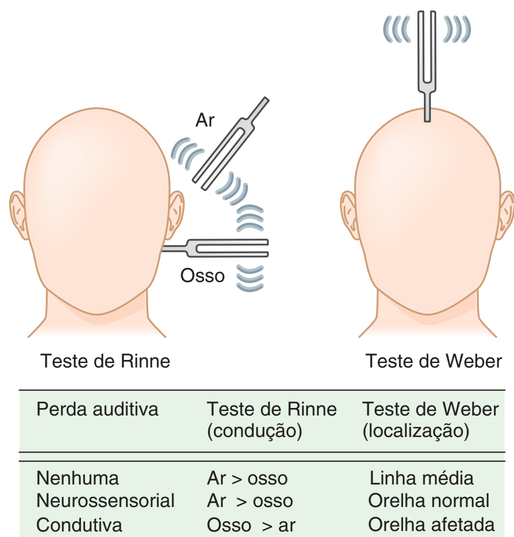
Se o paciente tem queixas de perda auditiva ou não consegue escutar o ruído dos dedos sendo esfregados, é necessário explorar o déficit auditivo. Para realizar o **teste de Rinne** (**Figura 1-18**), a base de um diapasão de alta frequência vibrando levemente é colocada sobre o processo mastoide do osso temporal, até que o som deixe de ser escutado. Então, o diapasão é movido até chegar próximo à abertura do conduto auditivo externo.

Em pacientes com audição normal ou perda auditiva neurossensorial, o ar no conduto auditivo conduz o som melhor do que o osso, e é possível continuar a ouvir o som. Na perda auditiva de condução, o paciente ouve o som por mais tempo com o diapasão sobre o processo mastoide do que o som conduzido pelo ar. No **teste de Weber** (**Figura 1-18**), o cabo do diapasão é colocado no meio da região frontal. Na perda auditiva de condução, o som será mais alto na orelha afetada; na perda auditiva neurossensorial, o som será mais alto na orelha normal.

Em pacientes com queixas de vertigem postural, a **manobra de Nylen-Bárány** ou **Dix-Hallpike** (**Figura 1-19**) pode ser usada para tentar reproduzir a cir-



▲ **Figura 1-17** Nervo facial (VII). (**A**) Inervação motora central e periférica da face. A região frontal recebe projeções nervosas de ambos os hemisférios e da região inferior da face (olhos e abaixo deles) somente do hemisfério contralateral. (**B**) Inervação somática aferente (SA, tato) e inervação visceral aferente (VA, paladar) da língua. (De Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy.* 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)



Perda auditiva	Teste de Rinne (condução)	Teste de Weber (localização)
Nenhuma	Ar > osso	Linha média
Neurossensorial	Ar > osso	Orelha normal
Condutiva	Osso > ar	Orelha afetada

▲ **Figura 1-18** Testes para perda auditiva.

cunstância precipitante. O paciente encontra-se sentado em uma mesa com a cabeça e os olhos dirigidos para a frente e, em seguida, é rapidamente colocado em uma posição supina, com a cabeça além da borda da mesa, 45 graus abaixo da horizontal. O teste é repetido com a cabeça e os olhos do paciente voltados 45 graus para a direita e novamente com a cabeça e os olhos voltados 45 graus para a esquerda. Os olhos devem ser observados para verificar nistagmo, e pede-se ao paciente para observar o início, a gravidade e o término da vertigem.

G. Nervo glossofaríngeo (IX) e nervo vago (X)

A função motora desses nervos é testada solicitando ao paciente que diga "ah" com a boca aberta e observando a elevação completa e simétrica do palato. Na fraqueza unilateral, o palato não se eleva do lado afetado; na fraqueza bilateral, nenhum dos lados se eleva. Pacientes com fraqueza de palato também podem apresentar disartria, que afeta especialmente os sons de *k*. A função sensorial pode ser testada por meio do reflexo de vômito. A região posterior da língua é estimulada de cada lado, usando-se um abaixador de língua ou um cotonete. Assim, é possível observar diferenças na magnitude da resposta do reflexo de vômito provocado dessa maneira.

H. Nervo espinal acessório (XI)

O nervo espinal acessório inerva o músculo esternocleidomastóideo e o músculo trapézio. O esternocleidomastóideo é testado solicitando ao paciente que gire a cabeça contra uma resistência fornecida pela mão do examinador, que é colocada sobre a mandíbula do paciente. A fraqueza do esternocleidomastóideo resulta em uma redução da capacidade de girar a cabeça para longe do músculo fraco. O trapézio é testado fazendo com que o paciente empurre os ombros contra uma resistência, anotando qualquer assimetria.

I. Nervo hipoglosso (XII)

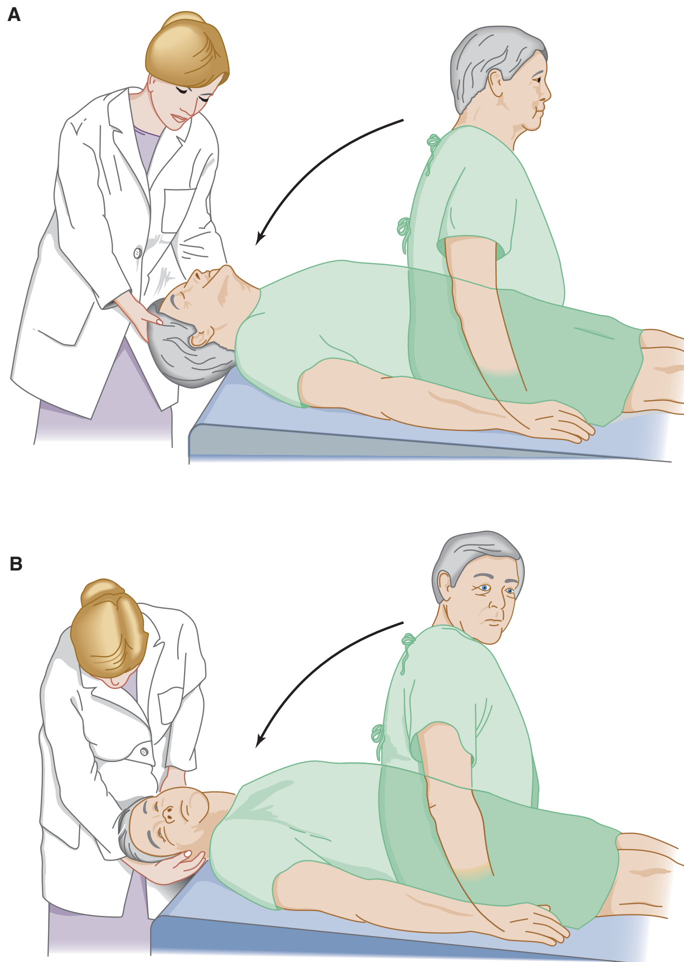
O nervo hipoglosso inerva os músculos da língua. Sua função pode ser testada enquanto o paciente empurra a língua contra o interior da bochecha, e o examinador oferece uma resistência do lado de fora da bochecha. Em alguns casos, pode haver um desvio da língua protraída em direção ao lado fraco, mas a fraqueza facial pode resultar em testes falso-positivos. A fraqueza da língua também produz uma disartria com pronúncia indistinta dos sons labiais (*l*). Finalmente, a denervação da língua pode estar associada com **atrofia** e **fasciculação**.

Função motora

A função motora é governada pelos neurônios superiores e inferiores. Os **neurônios motores superiores** se originam no córtex cerebral e no tronco cerebral, se projetando para neurônios motores inferiores no tronco cerebral e no corno anterior da medula espinal. Eles incluem a projeção do córtex para a medula espinal (**trato corticospinal**) e a parte do trato corticospinal que cruza (decussa) na medula (**trato piramidal**). O exame motor inclui a avaliação da massa muscular, do tônus e da força. Os **neurônios motores inferiores** se projetam do tronco cerebral e da medula espinal, por meio dos nervos motores, para inervar o músculo esquelético. Lesões dos neurônios motores superiores e inferiores produzem fraqueza. Como discutido adiante, as lesões do neurônio motor superior também causam aumento do tônus muscular, hiperatividade dos reflexos tendinosos e sinal de Babinski, enquanto as lesões do neurônio motor inferior produzem redução do tônus muscular, reflexos hipoativos, atrofia muscular e fasciculações.

A. Massa muscular

Os músculos devem ser inspecionados para determinar se apresentam uma massa normal ou reduzida. A redução da massa muscular (**atrofia**) geralmente é o resultado de denervação por lesões do neurônio motor inferior (corno anterior da medula espinal ou nervo periférico). Uma atrofia assimétrica pode ser detectada pela comparação da massa de músculos individuais dos dois lados, por inspeção visual ou pelo uso de uma fita métrica. A atrofia pode estar associada a **fasciculações**, ou abalos musculares rápidos, que lembram contorções vermiformes debaixo da pele.



▲ **Figura 1-19** Teste para vertigem posicional e nistagmo. O paciente está sentado sobre uma mesa, com a cabeça direcionada para a frente (**A**) e, então, é rapidamente abaixado até uma posição supina com a cabeça sobre a borda da mesa, 45 graus abaixo da horizontal. Examinam-se os olhos em busca de nistagmo e solicita-se que o paciente relate qualquer vertigem. O teste é repetido com a cabeça e os olhos do paciente desviados 45 graus para a direita (**B**), então novamente, com a cabeça e os olhos desviados 45 graus para a esquerda.

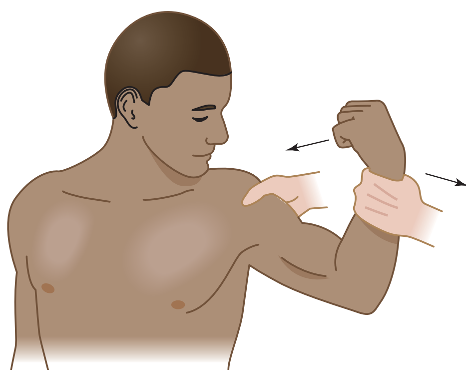
B. Tônus

Tônus é a resistência de um músculo a um movimento passivo em uma articulação. Com um tônus normal, essa resistência é pequena. Um tônus anormalmente reduzido (**hipotonia** ou **flacidez**) pode acompanhar distúrbios musculares, distúrbios do neurônio motor inferior ou distúrbios cerebelares. Um tônus aumentado se apresenta como **rigidez**, na qual o aumento de tônus é constante durante a variação de movimento em uma articulação, ou **espasticidade**, na qual o aumento é dependente da velocidade, sendo variável durante a evolução do movimento. A rigidez está associada com doenças dos núcleos de base, e a espasticidade está associada com doenças que afetam os tratos corticospinais. No cotovelo, o tônus é medido apoiando-se o braço do paciente com uma mão sob seu cotovelo; em seguida, a outra mão do examinador realiza uma flexão, extensão, pronação e supinação do antebraço. O braço deve mover-se suavemente em todas as direções. O tônus do pulso é testado segurando o antebraço com uma mão e forçando o pulso para a frente e para trás com a outra mão. Com um tônus normal, a mão do paciente deve repousar em um ângulo de 90 graus junto ao punho. Nas pernas, o tônus é medido com o paciente deitado em posição supina e relaxado. O examinador coloca uma mão debaixo do joelho do paciente e, então, empurra abruptamente para cima. Com um tônus normal ou reduzido, o calcanhar do paciente levanta só momentaneamente para fora do leito ou permanece em contato com a su-

perfície do leito à medida que desliza para cima. Com um tônus aumentado, a perna levanta-se completamente do leito. O tônus axial pode ser medido girando passivamente a cabeça do paciente e observando se os ombros também se movem, o que indica aumento do tônus, ou realizando flexão cuidadosa, mas firme, e extensão do pescoço e observando se existe alguma resistência.

C. Força

A força muscular é graduada em uma escala de acordo com a força que o músculo é capaz de superar: 5, força normal; 4, diminuição da força, mas ainda capaz de se mover contra a força da gravidade, com resistência adicional; 3, capaz de se mover contra a força da gravidade, mas sem resistência adicional; 2, capaz de se mover somente após a eliminação da força da gravidade (p. ex., horizontalmente); 1, somente um esboço de movimento; 0, sem contração muscular visível. A força normal de uma pessoa jovem não pode ser esperada de um indivíduo idoso e frágil, e isso deve ser considerado na graduação da força muscular. A força é testada fazendo que o paciente execute um movimento que envolva um único músculo ou grupo muscular e, em seguida, aplicando-se um aumento gradual de força oposta para determinar se o movimento do paciente pode ser superado (**Figura 1-20**). Sempre que possível, a força de oposição deve ser aplicada usando músculos de tamanho semelhante (p. ex., o braço para músculos proximais e os dedos para músculos distais do membro). Deve ser dada ênfase à identificação de diferenças entre os lados, entre músculos proximais e distais ou entre grupos musculares inervados por nervos ou raízes nervosas diferentes. Na **fraqueza piramidal** (decorrente de lesões que afetam o trato corticospinal), existe uma fraqueza preferencial nos músculos extensores da extremidade superior e nos músculos flexores da extremidade inferior. **Movimentos finos dos dedos**, como juntar rapidamente o polegar e o dedo indicador, são mais lentos. Com os braços estendidos, as palmas das mãos para cima e os olhos fechados, o braço afetado desce mais lentamente e a mão entra em pronação (**tendência à pronação**). Uma **fraqueza distal** bilateral e simétrica é característica da polineuropatia, enquanto uma **fraqueza proximal** bilateral e simétrica é observada na miopatia. Os testes de força para músculos individuais selecionados estão ilustrados no Apêndice.



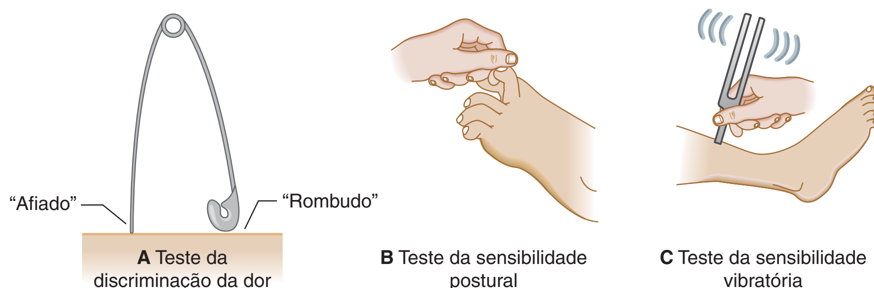
▲ **Figura 1-20** Técnica para testar a força muscular. No exemplo mostrado (bíceps), o paciente flexiona o braço, e o examinador tenta sobrepor-se a esse movimento. (De LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

Função sensorial

A sensibilidade somática é mediada por grandes fibras sensoriais, que trafegam da periferia para o tálamo nas colunas posteriores da medula espinal e no lemnisco medial do tronco cerebral, e por pequenas fibras sensoriais, que ascendem para o tálamo nos tratos espinotalâmicos. A sensibilidade tátil leve é transmitida por ambas as vias, a sensibilidade vibratória e postural pelas vias das grandes fibras e a sensibilidade térmica e dolorosa pelas vias das pequenas fibras. Como a maioria dos distúrbios sensoriais afeta mais locais distais que proximais, o rastreamento deve começar distalmente (ou seja, nos pododáctilos no membro inferior e nos quirodáctilos no membro superior), prosseguindo proximalmente, até que se atinja a borda de qualquer déficit. Se o paciente se queixar de perda sensorial em uma área específica, o exame sensorial deve iniciar no centro daquela área, prosseguindo para a periferia, até que a sensibilidade seja referida como normal. A comparação da intensidade ou o limiar para a sensibilidade nas duas metades do corpo é útil para detectar déficits sensoriais lateralizados. Quando os déficits sensoriais são mais limitados, como quando afetam um único membro ou segmento do tronco, sua distribuição deve ser comparada com a das raízes espinais e dos nervos periféricos (ver Capítulo 10, Distúrbios sensoriais), para determinar se o envolvimento de uma raiz ou de um nervo específico pode explicar o déficit observado. Alguns testes da função somatossensorial estão ilustrados na **Figura 1-21**.

A. Tato leve

A percepção tátil é testada aplicando-se um leve estímulo – como um chumaço de algodão, a ponta de um cotonete ou um movimento de escovação com as pontas dos dedos – à pele de um paciente cujos olhos estão fechados, pedindo-lhe que indique onde o estímulo é percebido. Na suspeita de um déficit unilateral, o paciente deve ser solicitado a comparar a intensidade do estímulo tátil percebido, quando aplicado no mesmo local em ambos os lados.



▲ **Figura 1-21** Testes para a função somatossensorial. (**A**) Tato (usando o dedo ou a terminação romba de um alfinete de segurança) e dor (usando a terminação afiada de um alfinete de segurança). (**B**) Sensibilidade postural articular. (**C**) Sensibilidade vibratória (usando um diapasão de 128 Hz). (Modificada de LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

B. Vibração

A sensibilidade vibratória é testada batendo-se um diapasão de baixa frequência (128 Hz) e posicionamento firmemente sua base em uma proeminência óssea, como uma articulação; os dedos do examinador segurando o diapasão servem como um controle para a sensibilidade vibratória normal. Solicita-se ao paciente que indique se está percebendo a vibração e, em caso positivo, que indique quando a percepção cessa.

O teste começa distalmente, junto aos pododáctilos e quirodáctilos, e prossegue proximalmente de articulação para articulação, até que a sensibilidade seja normal.

C. Posição

Para testar a sensibilidade postural da articulação, o examinador segura os lados da falange distal de um quirodáctilo ou pododáctilo e desloca a articulação levemente para cima ou para baixo. O paciente, com os olhos fechados, deve relatar qualquer alteração postural percebida. A sensibilidade postural articular normal é extremamente sensível, e o paciente deve detectar o menor movimento. Se a sensibilidade postural estiver diminuída distalmente, devem ser testadas articulações mais proximais do membro, até que seja encontrado o nível a partir do qual a sensibilidade postural é normal. Outro teste para a sensibilidade postural é pedir ao paciente para fechar os olhos e, então, com os braços estendidos, unir as pontas dos dedos indicadores.

D. Dor

Deve ser usada uma agulha descartável para picar (mas não puncionar) a pele com força suficiente para que resulte em uma sensação levemente desagradável. Pergunta-se ao paciente se o estímulo é percebido como afiado. Quando se usa um alfinete de segurança, a extremidade arredondada pode ser usada para demonstrar ao paciente a distinção entre um estímulo afiado e um estímulo rombudo. Dependendo da circunstância (p. ex., uma queixa que pode ser atribuída a um local específico ou um rastreamento na ausência de sintomas sensoriais), o examinador deve comparar a sensibilidade dolorosa de cada lado, distal para proximal, ou dermátomo para dermátomo, e da área com déficit em direção a regiões normais.

E. Temperatura

A temperatura pode ser testada usando o lado liso de um diapasão frio ou outro objeto frio. Inicialmente, o examinador deve estabelecer a capacidade do paciente de detectar a sensação de frio em uma área presumivelmente normal. Então, a sensação é comparada entre os dois lados, movendo-se de distal para proximal através dos dermátomos, e de áreas anormais para áreas normais.

▶ Coordenação

Um distúrbio de coordenação (ataxia), que em geral resulta de lesões afetando o cerebelo ou suas conexões, pode afetar os movimentos oculares, a fala, os membros ou o tronco. Alguns testes de coordenação estão ilustrados na **Figura 1-22**.

A. Ataxia de membro

Uma ataxia de membro distal pode ser detectada solicitando ao paciente que realize movimentos alternantes rápidos (p. ex., bater alternadamente com a palma e o dorso da mão na outra mão, ou bater a sola do pé na mão do examinador) e observando qualquer irregularidade na taxa, no ritmo, na amplitude ou na força de movimentos sucessivos.

No **teste dedo-nariz**, o paciente move um dos dedos indicadores em direção ao nariz e depois afasta o dedo do nariz e move-o em direção ao dedo do examinador; a ataxia pode estar associada com **tremor de intenção**, que é mais exacerbado no início e no final de



Figura 1-22 Testes da função cerebelar: teste dedo-nariz (*esquerda*), teste do rebote (*centro*) e teste calcanhar-joelho (*direita*). (De LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

cada movimento. Muitas vezes, é possível demonstrar uma diminuição da capacidade de verificar a força muscular de contração. Quando se pede ao paciente que levante os braços rapidamente até determinada altura – ou quando os braços estendidos e abertos em frente ao paciente são subitamente deslocados por uma força – pode ocorrer um movimento excessivo (**rebote**). Isso pode ser demonstrado quando o braço do paciente é fortemente fletido no cotovelo contra uma resistência – e, então, remove-se subitamente a resistência. Se o membro for atáxico, a contração continuada sem resistência pode fazer a mão bater no paciente. A ataxia dos membros inferiores pode ser demonstrada no **teste calcanhar-joelho**. Pede-se ao paciente deitado em posição supina que percorra com o calcanhar a tíbia (canela) da perna oposta, para cima e para baixo, do tornozelo até o joelho. A ataxia produz movimentos de abalo e imprecisos, impossibilitando que o paciente mantenha o calcanhar em contato com a tíbia.

B. Ataxia de tronco

Para detectar uma ataxia de tronco, o paciente é convidado a sentar-se na borda da cama ou em uma cadeira sem apoio lateral, observando qualquer tendência de inclinação para o lado.

Reflexos

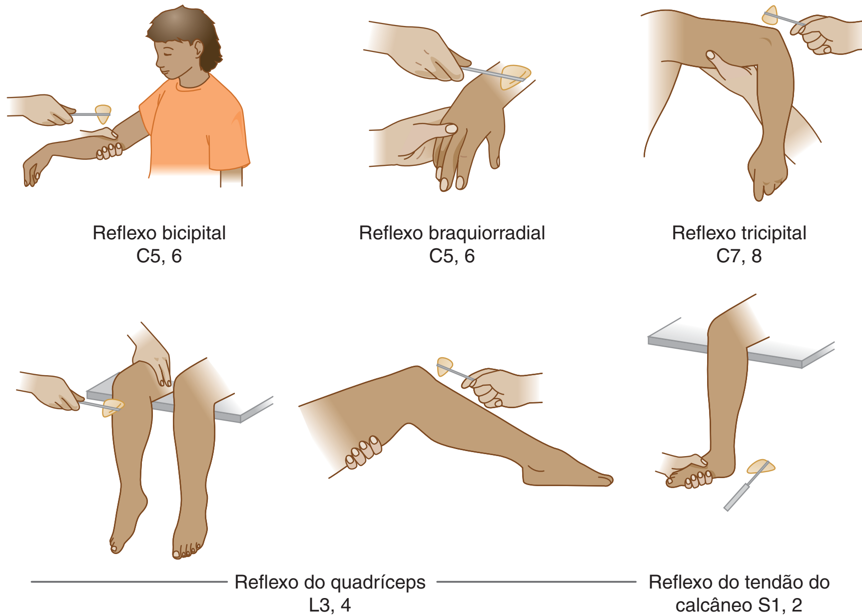
A. Reflexos tendinosos

Um **reflexo tendinoso** é a reação de um músculo a uma extensão passiva pela percussão de um tendão e depende da integridade de ambos os nervos aferente e eferente e de sua inibição pelas vias descendentes centrais. Os reflexos estão diminuídos ou abolidos em distúrbios que afetam qualquer segmento do arco reflexo, mais frequentemente por polineuropatias, e aumentados em lesões do trato corticospinal. Os reflexos tendinosos são graduados em uma escala de acordo com a força de contração ou de acordo com a força mínima necessária para provocar a resposta: 4, muito rápido, muitas vezes com contrações reflexas rítmicas (**clônus**); 3, rápido, mas normal; 2, normal; 1, mínimo; 0, ausente. Em alguns casos, os reflexos tendinosos são difíceis de provocar, mas podem ser induzidos fazendo o paciente cerrar o punho do lado que não está sendo examinado, ou entrelaçar os dedos e então tentar separá-los. O objetivo principal do teste de reflexo é detectar assimetria. No entanto, reflexos simetricamente abolidos sugerem uma polineuropatia, e reflexos simetricamente aumentados podem indicar doença cerebral bilateral ou doença da medula espinal. Os reflexos tendinosos comumente testados e as raízes nervosas neles envolvidas são os seguintes: bíceps e braquiorradial (C5-6), tríceps (C7-8), quadríceps (L3-4) e tendão do calcâneo* (S1-2). Os métodos para provocar os reflexos tendinosos são demonstrados na **Figura 1-23**.

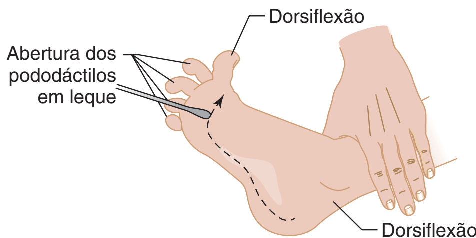
B. Reflexos superficiais

Os **reflexos superficiais** são provocados pela estimulação da pele e não pela estimulação de tendões, podendo estar alterados ou ausentes em distúrbios que afetam o trato corticospinal. Eles incluem o **reflexo cutâneo plantar**, no qual a estimulação da sola do pé a partir de sua borda lateral, próximo ao calcanhar em direção ao hálux, resulta em flexão plantar dos pododáctilos. Nas lesões corticospinais, o hálux faz uma dorsiflexão (**sinal de Babinski**), que pode estar acompanhada de abertura dos pododáctilos, dorsiflexão do tornozelo e flexão na altura da coxa (**Figura 1-24**). Vários reflexos superficiais que normalmente estão presentes na infância desaparecem posteriormente e podem reaparecer com o envelhecimento ou na disfunção do lobo frontal. O **reflexo de preensão palmar**, provocado pelo toque da pele palmar do paciente com os dedos do examinador, leva ao fechamento dos dedos do paciente ao redor dos dedos do examinador. O **reflexo de preensão plantar** consiste em flexão e adução dos pododáctilos em resposta a um estímulo da sola do pé. O **reflexo palmomentoniano** é provocado por arranhões na palma da mão e resulta em contração ipsilateral do queixo (mento) e contração dos músculos periorais (orbiculares). O **reflexo de sucção** consiste em movimentos de sucção involuntários após a estimulação dos lábios. O **reflexo do focinho** é provocado tocando levemente os lábios e resulta em sua protrusão. No **reflexo de busca**, a es-

* N. de R.T.: Também conhecido como reflexo aquileu.



▲ **Figura 1-23** Métodos para provocar reflexos tendinosos. São apresentadas as técnicas para provocar o reflexo do quadríceps no paciente sentado e deitado. (Modificada de LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)



▲ **Figura 1-24** Reflexo extensor plantar (sinal de Babinski). (Modificada de LeBlond RF, Brown DD, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination.* 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

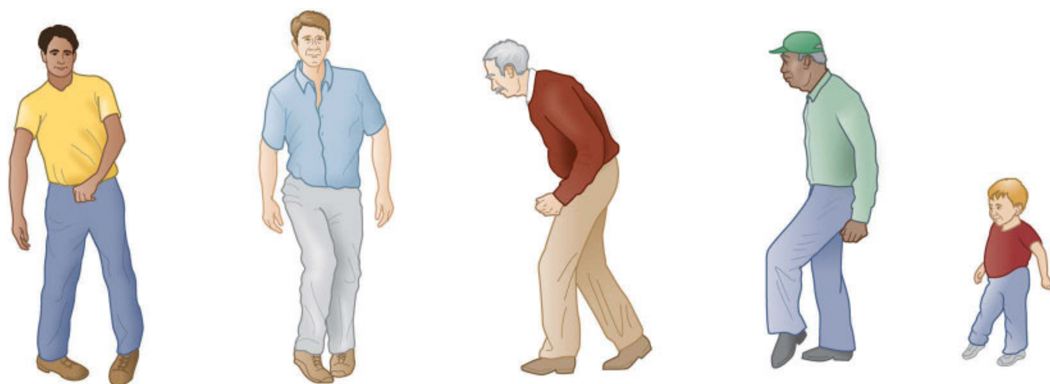
timulação dos lábios faz eles se desviarem em direção ao estímulo. O **reflexo glabelar** é provocado por uma pancadinha repetitiva na testa; indivíduos normais piscam somente em resposta às primeiras pancadinhas, enquanto um piscar persistente representa uma resposta anormal (**sinal de Myerson**).

Postura e marcha

O paciente deve ser solicitado a ficar com os pés juntos e os olhos abertos para se detectar a instabilidade decorrente de ataxia cerebelar. A seguir, o paciente deve fechar os olhos; a instabilidade que ocorre com os olhos fechados, mas não com os olhos abertos (**sinal de Romberg**), é um sinal de ataxia sensorial. Em seguida, deve-se observar se o paciente deambula normalmente, se anda sobre os calcanhares ou na ponta dos pés, ou se coloca um pé diretamente na frente do outro (coordenado), para identificar qualquer uma das anomalias clássicas da marcha, apresentadas a seguir (**Figura 1-25**).

1. **Marcha hemiplégica** – A perna afetada é mantida estendida e em rotação interna, e o pé está invertido e em flexão plantar; a perna se move em uma direção circular junto ao quadril (circundução*).
2. **Marcha paraplégica** – A marcha é lenta e rígida, e as pernas se cruzam uma na frente da outra (marcha em tesoura).
3. **Marcha atáxica cerebelar** – A marcha tem a base alargada e cambaleante, como se o indivíduo estivesse bêbado.
4. **Marcha atáxica sensorial** – A marcha tem a base alargada, os pés batem no chão, e o paciente observa os pés.
5. **Marcha escarvante** – Incapacidade de dorsiflexão do pé, muitas vezes decorrente de lesão do nervo peroneal, resultando em elevação exagerada do quadril e do joelho para permitir que o pé saia do chão durante o caminhar.
6. **Marcha distrófica** – Uma fraqueza dos músculos pélvicos produz uma marcha lordótica, bamboleante.

* N. de R.T.: Também conhecida como marcha ceifante.



▲ **Figura 1-25** Anormalidades da marcha. Da esquerda para a direita: marcha hemiplégica, marcha paraplégica, marcha parkinsoniana, marcha escarvante, marcha distrófica. (De Springhouse. *Handbook of Signs & Symptoms*. 3rd ed. Ambler, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.)

7. **Marcha parkinsoniana** – A postura é fletida, a marcha se inicia lentamente, os passos são pequenos e arrastados, existe uma redução dos movimentos associados dos membros superiores, e pode ocorrer uma aceleração involuntária (festinação).
8. **Marcha coreica** – A marcha é irregular e bamboleante, mas surpreendentemente as quedas são raras.
9. **Marcha apráxica** – Doença do lobo frontal pode resultar em perda da capacidade de realizar um ato previamente aprendido (apraxia), nesse caso, a capacidade de deambular. O paciente apresenta dificuldade para iniciar a marcha e pode parecer estar colado ao solo. Uma vez iniciada, a marcha é lenta e arrastada. No entanto, não existe dificuldade de realizar os mesmos movimentos da perna, quando o paciente se encontra deitado e as pernas não estão sustentando peso.
10. **Marcha antálgica** – Uma perna é favorecida em relação à outra, em um esforço de evitar colocar peso na perna comprometida e causar dor.

EXAME NEUROLÓGICO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Embora o exame neurológico seja sempre adaptado à situação específica do paciente, destaca-se o fato de ser distintivo em duas situações especiais: exame do paciente comatoso e exame de "rastreamento" de um paciente sem queixas neurológicas.

Coma

O paciente comatoso é incapaz de cooperar com um exame neurológico completo. Felizmente, no entanto, pode ser obtida uma grande quantidade de informações a partir de um exame bem mais limitado, com foco em três elementos: a **reação pupilar à luz**, os **movimentos oculares** induzidos por estimulação oculocefálica (girar a cabeça) ou por estimulação oculovestibular (teste calórico com água fria), e a **resposta motora à dor**. O exame do paciente comatoso é discutido em profundidade no Capítulo 3, Coma.

Exame neurológico de "rastreamento"

1. **Estado mental** – Deve-se observar se o paciente está acordado e alerta, se está confuso ou é incapaz de despertar, e testar sua orientação em relação à pessoa, ao espaço e ao tempo. Procura-se por uma afasia pedindo ao paciente que repita "sem mais nem porquê".
2. **Nervos cranianos** – Devem-se examinar os discos ópticos em busca de papiledema e testar os campos visuais por meio de confrontação. Confirma-se a capacidade do paciente de mover os olhos de modo conjugado nas seis posições cardeais do olhar. Deve-se pedir ao paciente que cerre os olhos com força e mostre os dentes para avaliar a força facial.
3. **Função motora** – Os dois lados devem ser comparados com relação à velocidade de movimentos finos dos dedos, à força dos músculos extensores do membro superior e à força dos músculos flexores do membro inferior, para detectar lesões do trato corticospinal.
4. **Função sensorial** – Pede-se ao paciente que esboce qualquer área de déficit sensorial percebido. A sensibilidade tátil e a sensibilidade vibratória no pé devem ser testadas e, se houver comprometimento, determina-se o limite superior de comprometimento em ambos os membros, superior e inferior.
5. **Reflexos** – Os dois lados devem ser comparados, examinando a atividade dos reflexos bicipital,

tricipital, quadríceps e do tendão do calcâneo, assim como as respostas plantares.

6. **Coordenação, postura e marcha** – O paciente deve ser observado na posição em pé e andando, deve ser anotado qualquer assimetria ou instabilidade postural ou da marcha.

FORMULAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Princípios do diagnóstico

Uma vez concluídos a história e o exame físico, a avaliação de um problema neurológico prossegue com a formulação de um diagnóstico provisório. Como discutido a seguir, essa formulação é dividida em duas etapas: diagnóstico anatômico e diagnóstico etiológico. O processo de diagnóstico sempre deve ser guiado pela **lei da parcimônia**, ou **navalha de Occam**: a explicação mais simples tem maior probabilidade de estar correta. Isso quer dizer que deve ser procurado um único diagnóstico ou um diagnóstico unificador, e não diagnósticos múltiplos, cada um representando uma característica diferente do problema do paciente.

Diagnóstico anatômico: onde está a lesão?

O diagnóstico anatômico aproveita a vantagem de princípios anatômicos para localizar uma lesão no espaço. A precisão com a qual a localização pode ser alcançada varia, mas sempre deve ser possível determinar, pelo menos, o nível mais alto e mais baixo do sistema nervoso, no qual uma lesão é capaz de produzir um quadro clínico como aquele que está sendo examinado.

A. Sistema nervoso central *versus* sistema nervoso periférico

Essa distinção costuma ser o primeiro passo do diagnóstico anatômico. Muitos sinais e sintomas podem ser produzidos por processos centrais e periféricos, mas alguns sinais e sintomas são mais definitivos. Por exemplo, anormalidades cognitivas, déficits do campo visual, hiper-reflexia ou respostas extensoras plantares (sinais de Babinski) apontam para o sistema nervoso central, enquanto atrofia muscular, fasciculação ou arreflexia geralmente resultam de distúrbios periféricos.

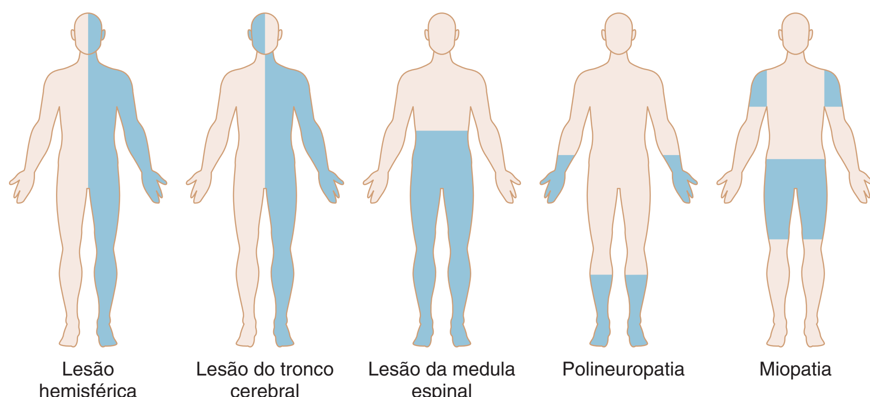
B. Doutrina de Valsalva

Lesões cerebrais unilaterais normalmente produzem sinais e sintomas do lado oposto (contralateral) do corpo. Essa doutrina ajuda a localizar a maioria das lesões cerebrais focais. No entanto, existem exceções. Por exemplo, lesões hemisféricas com efeito de massa que causam herniação transtentorial podem comprimir o pedúnculo cerebral contralateral no mesencéfalo, produzindo hemiparesia do mesmo lado em que se encontra a massa. Lesões de tronco cerebral podem produzir déficits cruzados, com fraqueza ou perda sensitiva na face ipsilateral e nos membros contralaterais.

Assim, uma lesão pontina unilateral pode causar fraqueza facial ipsilateral em decorrência do envolvimento do núcleo do nervo facial (VII), com fraqueza contralateral do braço e da perna, decorrente do envolvimento das vias motoras descendentes acima de seu cruzamento (decussação) na medula. A síndrome de Wallenberg geralmente decorrente de um acidente vascular na medula lateral, está associada com distúrbio ipsilateral da sensibilidade térmica e dolorosa na face, decorrente do envolvimento do trato descendente e do núcleo do nervo trigêmeo (V), com déficits contralaterais da sensibilidade térmica e dolorosa nos membros, em decorrência da interrupção do trato espinotalâmico lateral. Lesões de um hemisfério cerebelar produzem sinais e sintomas ipsilaterais (p. ex., ataxia de membro), decorrentes parcialmente de conexões com o córtex cerebral contralateral. Finalmente, o nervo acessório espinal (XI) recebe informação bilateral do córtex motor, com um predomínio de informação ipsilateral, de modo que uma lesão cortical pode produzir fraqueza ipsilateral do músculo esternocleidomastóideo.

C. Padrões anatômicos de envolvimento

O diagnóstico anatômico de lesões neurológicas pode ser facilitado pelo reconhecimento de padrões de envolvimento característicos de doença em diferentes locais (**Figura 1-26**). **Lesões hemisféricas** são sugeridas por déficit motor contralateral e déficits sensoriais afetando a face, os membros superiores e os inferiores, assim como por anormalidades cognitivas ou de campo visual. Deve-se suspeitar de **lesões de tronco cerebral** na presença de déficits cruzados (envolvimento motor ou sensorial na face de um lado do corpo e de membro inferior e superior no outro lado) ou paralisias de nervo craniano (p. ex., ocular). **Lesões da medula espinal** produzem déficits abaixo do nível da lesão e, exceto para lesões da medula cervical alta afetando o trato espinal e os núcleos do nervo trigêmeo (V), poupam a face. O envolvimento relativo de neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores e diversas vias sensitivas depende do local e da extensão da lesão no plano horizontal. **Polineuropatias** produzem déficits sensitivos distais e simétricos e fraqueza, que costumam afetar mais os membros inferiores que os superiores e estão associados com arreflexia. **Miopatias** (distúrbios musculares) produzem fraqueza proximal, que pode afetar a face e o tronco, assim como os membros, sem perda sensorial.



▲ **Figura 1-26** Padrões anatômicos de envolvimento resultantes de distúrbios que afetam locais diferentes no sistema nervoso. As áreas preenchidas estão afetadas.

Diagnóstico etiológico: o que a lesão representa?

A. Revisitação da história

Uma vez alcançado o diagnóstico anatômico, o próximo passo é a identificação da causa. Muitas vezes, a história prévia do paciente contém pistas a esse respeito. Doenças preexistentes, como hipertensão, diabetes, doença cardíaca, câncer e Aids, estão associadas com um espectro de complicações neurológicas. Diversos medicamentos e drogas em abuso (p. ex., álcool e tabaco) têm efeitos neurológicos adversos. A história familiar pode apontar para uma doença genética.

B. Consideração das categorias de doença

Uma doença neurológica pode ser produzida pelos mesmos tipos de processos patológicos que causam doença em outros sistemas orgânicos (**Tabela 1-3**). Uma vez que um problema neurológico tenha sido localizado, pode ser útil percorrer cada uma dessas categorias para gerar uma lista de possíveis etiologias.

C. A evolução temporal é uma pista para a etiologia

O tempo de evolução de uma doença é uma pista importante para sua etiologia (**Figura 1-1**). Por exemplo, apenas alguns processos produzem sintomas neurológicos que evoluem em questão de minutos – em geral, isquemia, convulsão ou síncope. Processos neoplásicos e degenerativos, por sua vez, dão origem a sinais e sintomas progressivos, sem remissão, enquanto distúrbios inflamatórios e metabólicos podem aumentar e diminuir.

D. Doenças comuns são comuns

Algumas vezes, a síndrome anatômica é suficientemente distintiva que a causa é óbvia. Com mais frequência, no entanto, uma síndrome anatômica pode ter múltiplas etiologias. Nesse caso, é importante lembrar que doenças comuns são comuns, e que mesmo apresentações pouco usuais de doenças comuns ocorrem com maior frequência que apresentações clássicas de doenças raras. A **Figura 1-27** ilustra a prevalência relativa de várias doenças neurológicas. Do ponto de vista diagnóstico, é útil ter uma noção geral de como doenças diferentes são comuns e se elas tendem a afetar desproporcionalmente populações especiais (ou seja, idades, sexos ou grupos étnicos). Por exemplo, a esclerose múltipla costuma iniciar entre os 20 e 40 anos, afeta as mulheres com mais frequência que os homens e, preferencialmente, afeta indivíduos descendentes do norte da europa.

INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS

Após obtenção da história, conclusão dos exames neurológicos e formulação de um diagnóstico preliminar, as investigações laboratoriais, muitas vezes, são feitas para a obtenção de informações diagnósticas adicionais. Essas investigações sãs abordadas no Capítulo 2.

Tabela 1-3 Categorias etiológicas da doença neurológica

Categoria etiológica	Exemplos
Degenerativa	Doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica
Do desenvolvimento ou genética	Distrofias musculares, malformação de Arnold-Chiari, siringomielia
Imunológica	Esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave
Infecciosa	Meningite bacteriana, abscesso cerebral, encefalite viral, demência associada ao HIV, neurossífilis
Metabólica	Coma hipo/hiperglicêmico, neuropatias diabéticas, encefalopatia hepática
Neoplásica	Glioma, carcinoma metastático, linfoma, síndromes paraneoplásicas
Nutricional	Encefalopatia de Wernicke (vitamina B_1), doença de sistemas combinados (vitamina B_{12})
Tóxica	Síndromes relacionadas ao álcool, intoxicação por drogas recreacionais, efeitos colaterais de fármacos prescritos
Traumática	Hematoma sub/epidural, neuropatias por aprisionamento
Vascular	Acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea

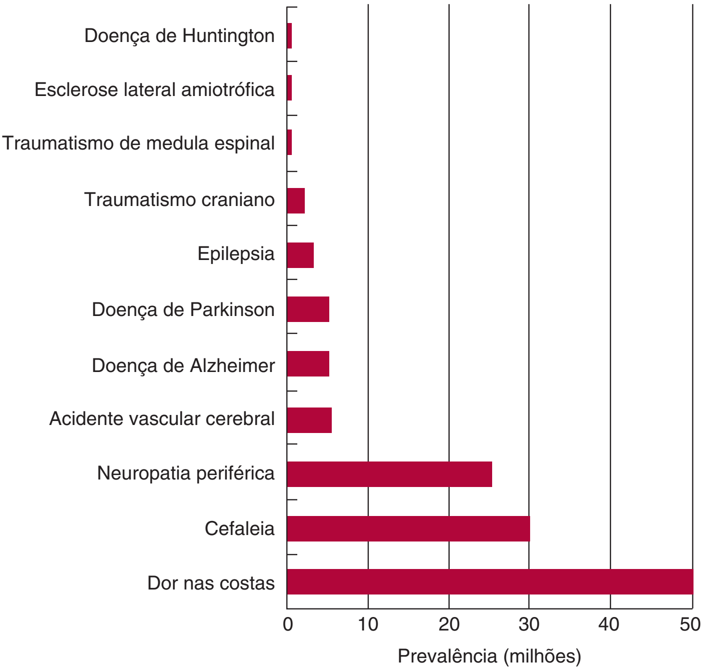


Figura 1-27 Prevalência de doenças neurológicas selecionadas (EUA). (Dados de Ropper A, Samuels M. *Adams and Victor's Neurology*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

REFERÊNCIAS

Axer H, Axer M, Sauer H, Witte OW, Hagemann G. Falls and gait disorders in geriatric neurology. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112:265-274.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-819.

Bernal B, Ardila A. The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*. 2009;132:2309-2316.

Campbell WW. *DeJong's The Neurologic Examination*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Cattaneo L, Saccani E, De Giampaulis P, Crisi G, Pavesi G. Central facial palsy revisited: a clinical-radiological study. *Ann Neurol.* 2010;68:404-408.

Doty RL. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*. 2009;29:74-81.

Erman AB, Kejner AE, Hogikyan ND, Feldman EL. Disorders of cranial nerves IX and X. *Semin Neurol*. 2009;29:85-92.

Faber RA. The neuropsychiatric mental status examination. *Semin Neurol*. 2009;29:185-193.

Fridriksson J, Kjartansson O, Morgan PS, et al. Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *J Neurosci*. 2010; 30:11057-11061.

Gilchrist JM. Seventh cranial neuropathy. *Semin Neurol*. 2009; 29:5-13.

Kerr NM, Chew SSL, Eady EK, Gamble GD, Danesh-Meyer HV. Diagnostic accuracy of confrontation visual field tests. *Neurology*. 2010;74:1184-1190.

LeBlond R, Brown D, DeGowin RL. *DeGowin's Diagnostic Examination*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.

Lin HC, Barkhaus PE. Cranial nerve XII: the hypoglossal nerve. *Semin Neurol*. 2009;29:45-52.

Massey EW. Spinal accessory nerve lesions. *Semin Neurol*. 2009; 29:82-84.

Moore FGA, Chalk C. The essential neurologic examination: what should medical students be taught? *Neurology.* 2009;72:2020-2023.

O'Brien M. *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*. 5th ed. New York, NY: Saunders; 2010.

Patten J. *Neurological Differential Diagnosis*. 2nd ed. New York, NY: Springer Verlag; 1996.

Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*. 2008;358: 18-27.

Schutta HS, Abu-Amero KK, Bosley TM. Exceptions to the Valsalva doctrine. *Neurology*. 2010;74:329-335.

Selhorst JB, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol*. 2009; 29:29-35.

Singerman J, Lee L. Consistency of the Babinski reflex and it variants. *Eur J Neurol*. 2008;15:960-964.

Snyderman D, Rovner BW. Mental status examination in primary care: a review. *Am Fam Physician*. 2009;80:809-814.

Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.

Investigações laboratoriais

2

PUNÇÃO LOMBAR

INDICAÇÕES

A punção lombar é indicada com os seguintes propósitos:

1. Diagnóstico de meningite ou de outros distúrbios infecciosos ou inflamatórios, hemorragia subaracnóidea, encefalopatia hepática, processos malignos da meninge, distúrbios paraneoplásicos, ou suspeita de anormalidades da pressão intracraniana.
2. Avaliação da resposta ao tratamento na meningite e em outros distúrbios infecciosos ou inflamatórios.
3. Administração de medicações intratecais ou meios de contraste radiológicos.
4. Raramente, para reduzir a pressão do líquido cerebrospinal (LCS).

CONTRAINDICAÇÕES

1. **Suspeita de lesão de massa intracraniana.** Nessa situação, a realização de uma punção lombar pode precipitar uma herniação transtentorial incipiente.
2. **Infecção local sobrejacente ao local da punção.** Nessa circunstância, a punção lombar deve ser substituída por uma punção cervical ou punção de cisterna.
3. **Coagulopatia.** Deficiências de fatores de coagulação e trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 ou em queda rápida) devem ser corrigidas antes de se realizar a punção lombar, para reduzir o risco de hemorragia.
4. **Suspeita de lesão de massa na medula espinal.** No caso de bloqueio espinal completo, deve ser retirada somente uma pequena quantidade de LCS, pois a remoção de LCS pode produzir uma diferença de pressão acima e abaixo do bloqueio, o que pode aumentar o grau de compressão medular.

PREPARAÇÃO

A. Pessoal

Com um paciente cooperante, a punção lombar geralmente pode ser executada por uma única pessoa. Um assistente pode ser útil para o posicionamento e o manuseio das amostras de LCS, em especial quando o paciente não colabora ou tem medo.

B. Equipamento e suprimentos

Os itens a seguir, que normalmente fazem parte dos *kits* pré-montados para punção lombar, são necessários. Tudo deve ser esterilizado.

1. Luvas.
2. Solução contendo iodo para esterilização da pele.
3. Esponjas.
4. Campos estéreis.
5. Lidocaína (1%).
6. Seringa (5 mL).
7. Agulhas (tamanho 22 e 25).
8. Agulhas para punção espinal (de preferência tamanho 22) com mandril.
9. Torneira de três vias.
10. Manômetro.
11. Tubos de coleta.
12. Curativo adesivo.

C. Posicionamento

A punção lombar geralmente é realizada com o paciente em decúbito lateral (**Figura 2-1**), deitado junto à borda do leito e com o rosto afastado da pessoa que realiza o procedimento. A coluna espinal deve ser fletida ao máximo para abrir os espaços intervertebrais. A coluna deve estar paralela à superfície do leito, e os quadris e os ombros devem estar alinhados no plano vertical.

Ocasionalmente, é desejável realizar a punção lombar com o paciente sentado ao lado do leito, inclinado para a frente sobre um travesseiro que repousa sobre uma mesa-de-cabeceira, enquanto o

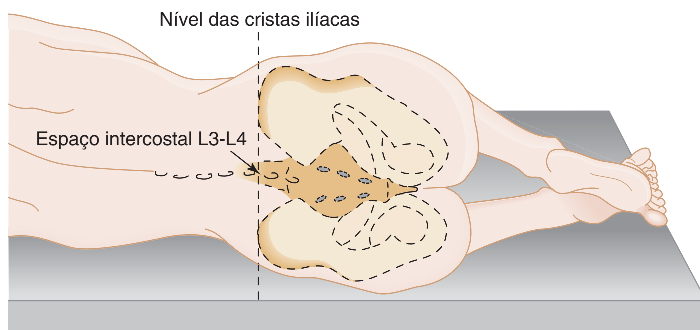


Figura 2-1 Posição de decúbito lateral para punção lombar.

médico se posiciona do lado oposto para realizar o procedimento.

D. Local da punção

A prática comum é entrar no espaço intervertebral L3-L4 ou L4-L5, porque a medula espinal (cone medular) termina aproximadamente no nível L1-L2, nos adultos. Assim, o procedimento é realizado sem o risco de punção da medula. O espaço L3-L4 está localizado ao nível das cristas ilíacas posteriores.

PROCEDIMENTO

1. Quando se planeja uma comparação entre os níveis de glicose no sangue e no LCS, coleta-se sangue para a determinação da glicemia. De modo ideal, os níveis de glicose no sangue e no LCS devem ser medidos em amostras obtidas simultaneamente, com o paciente em jejum por pelo menos quatro horas.
2. O equipamento e os suprimentos necessários são posicionados de modo a permitir fácil acesso.
3. A pessoa que realiza o procedimento usa luvas estéreis.
4. É feita a esterilização de uma área ampla ao redor do espaço intervertebral que será puncionado, usando uma solução de iodo aplicada a esponjas. Então, a solução é removida com esponjas limpas.
5. A área que circunda o campo estéril pode ser coberta.
6. A pele sobrejacente ao local de punção é anestesiada com lidocaína usando uma seringa de 5 mL e uma agulha tamanho 25, que então é substituída por uma agulha tamanho 22 para se anestesiar os tecidos subjacentes.
7. A agulha de punção espinal, com o mandril no lugar, é inserida no ponto médio do espaço intervertebral escolhido. A agulha deve estar paralela à superfície do leito e levemente angulada em sentido cefálico, ou em direção ao umbigo. O bisel da agulha deve estar voltado para cima, em direção à face da pessoa que realiza o procedimento.
8. A agulha é avançada lentamente até que se perceba um ruído característico, que corresponde à penetração da agulha no ligamento flavo. O mandril é retirado para determinar se houve entrada da agulha no espaço LCS, o que é demonstrado pelo fluxo de LCS através da agulha. Caso não apareça LCS, o mandril é novamente posicionado, e a agulha é avançada em uma curta distância; isso se repete até que se obtenha LCS. Se, em um determinado ponto, ficar impossível de avançar com a agulha, é provável que se tenha encontrado osso. A agulha é parcialmente retirada, mantida paralela à superfície do leito e, então, novamente avançada em um ângulo um pouco diferente.
9. Depois que se tiver obtido LCS, o mandril é novamente inserido na agulha. O paciente é solicitado a esticar as pernas, e a torneirinha de três vias e o manômetro são fixados à agulha. A torneirinha é ligada para permitir que o LCS entre no manômetro, para a medida da pressão inicial. A pressão deve flutuar com as fases da respiração.
10. A torneirinha é ligada para permitir a coleta de LCS, sendo anotado seu aspecto (claridade e cor). A quantidade obtida e o número de tubos necessários variam, dependendo dos testes realizados. Em geral, 1 a 2 mL são coletados em cada um dos cinco tubos para contagem de células, determinação da glicose e da proteína, teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) para sífilis, coloração de Gram e culturas. Amostras adicionais podem ser coletadas para outros testes, como antígeno criptocócico, outros estudos de anticorpos fúngicos e bacterianos, reação em cadeia da polimerase para vírus herpes simples e outros vírus, bandas oligoclonais, glutamina e estudo citológico. Se o LCS parece conter sangue, deve ser obtido líquido adicional para que a contagem celular possa ser repetida com a amostra do último tubo coletado. Estudos citológicos, se desejados, requerem pelo menos 10 mL de LCS.
11. A torneirinha e o manômetro são posicionados para registrar a pressão final.
12. A agulha é retirada, e coloca-se um curativo adesivo sobre o local de punção.
13. Era costume manter o paciente deitado em pronação durante 1 ou 2 horas depois do procedimento para reduzir o risco de cefaleia após punção lombar. Evidências atuais sugerem que isso é desnecessário.

COMPLICAÇÕES

A. Punção sem sucesso

Várias condições, incluindo obesidade acentuada, doença degenerativa da medula, cirurgia espinal prévia, punção lombar recente e desidratação, podem dificultar a realização da punção lombar do modo convencional. Quando é impossível realizar o procedimento em decúbito lateral, deve ser tentada uma abordagem com o paciente na posição sentada. Se a punção for novamente malsucedida, métodos alternativos incluem punção lombar por meio de uma abordagem oblíqua ou guiada por fluoroscopia, punção cervical lateral ou punção de cisterna. Esses procedimentos devem ser realizados por um neurologista, neurocirurgião ou neurorradiologista experiente em sua execução.

B. Punção arterial ou venosa

Se a agulha entrar em um vaso sanguíneo em vez de entrar no espaço subaracnoide medular, deve ser retirada, usando uma nova agulha para tentar a punção em outro local. Pacientes portadores de coagulopatia ou que estão fazendo uso de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes devem ser observados com cuidado especial para sinais de compressão da medula espinal (Capítulo 9) decorrente de hematoma subdural ou epidural.

C. Cefaleia após punção lombar

Uma cefaleia leve, que piora na posição em pé e que pode ser aliviada com repouso, não é incomum após punção lombar e em geral desaparece de modo espontâneo no decorrer de horas ou dias. A frequência dessa complicação está diretamente relacionada com o tamanho da agulha de punção espinal, mas não com o volume de líquido retirado. Realizar hidratação vigorosa, ou manter o paciente no leito por 1 a 2 horas depois do procedimento, não reduzem a probabilidade de cefaleia. A cefaleia costuma responder a fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou cafeína (Capítulo 6). Cefaleia grave pode ser tratada com uma injeção de sangue autólogo*, que deve ser aplicada por pessoal experiente. O uso de uma agulha espinal atraumática demonstrou reduzir a incidência de cefaleia após punção lombar.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

A. Aspecto

A claridade e a cor do LCS devem ser observadas enquanto ele sai da agulha de punção, devendo ser anotadas quaisquer alterações no aspecto do líquido durante a evolução do procedimento. O LCS normalmente é claro e incolor. Ele pode ter um aspecto turvo com uma contagem de células sanguíneas que exceda aproximadamente $200/mm^3$, mas contagens baixas de cerca de $50/mm^3$ podem ser detectadas segurando o tubo em direção à luz solar direta e observando o efeito de dispersão da luz (efeito Tyndall) das células em suspensão. A cor do LCS pode ser alterada pela hemoglobina (cor-de-rosa), pela bilirrubina (amarela) ou, mais raramente, pela melanina (preta).

B. Pressão

Com o paciente em decúbito lateral, a pressão do LCS normalmente não excede 180 a 200 mm de água em adultos. Em crianças, o percentil 90 para a pressão de abertura é 280 mm de água. Quando a punção lombar é realizada na posição sentada, os pacientes devem assumir o decúbito lateral antes da determinação da pressão do LCS. Um aumento da pressão do LCS pode resultar de obesidade, agitação ou aumento da pressão intra-abdominal relacionada à posição. O último fator pode ser eliminado quando o paciente estende as pernas e alinha a coluna, depois que o espaço do LCS tiver sido atingido e antes do registro da pressão inicial. Condições patológicas associadas com aumento da pressão do LCS incluem lesões de massa intracranianas, meningoencefalite, hemorragia subaracnóidea e pseudotumor cerebral.

C. Exame microscópico

Esse exame pode ser realizado pela pessoa que realizou a punção lombar ou por um técnico no laboratório de análises clínicas; o exame microscópico sempre inclui uma contagem de células com diferencial. Coloração de Gram para bactérias, coloração álcool-ácido-resistente para micobactérias e exame citológico para células tumorais também podem ser indicados. O LCS normalmente contém até cinco leucócitos mononucleares (linfócitos ou monócitos) por microlitro, sem células polimorfonucleares e sem eritrócitos. Porém, eritrócitos podem estar presentes quando a punção lombar tiver sido traumática (ver seção a seguir). O LCS normal é estéril, de modo que, na ausência de infecção do sistema nervoso central (SNC), não se observam microrganismos com as diversas colorações citadas anteriormente.

D. Líquido cerebrospinal sanguinolento

Quando a punção lombar produz LCS sanguinolento, é crucial distinguir entre hemorragia do SNC e uma punção traumática. O líquido deve ser observado enquanto sai da agulha de punção espinal, para determinar se o sangue clareia, o que sugere uma punção traumática. Isso pode ser estabelecido com maior precisão pela comparação da contagem celular no primeiro e no último tubo de LCS coletado; uma redução acentuada do número de hemácias apoia uma causa traumática.

A amostra também deve ser prontamente centrifugada, e o sobrenadante deve ser analisado. Em uma punção lombar traumática, o sobrenadante é incolor. Após uma hemorragia do SNC, por sua vez, a degradação enzimática da hemoglobina em bilirrubina *in situ* torna o sobrenadante amarelo (xantocrômico). No entanto, a xantocromia pode ser sutil. A inspeção visual requer a comparação com um padrão incolor (um tubo com água), sendo melhor avaliado por meio de quantificação espectrométrica de bilirrubina.

A evolução temporal das alterações na coloração do LCS após uma hemorragia subaracnóidea encontra-se delineada na **Tabela 2-1**. O sangue no LCS após uma punção lombar traumática em geral se torna claro em 24 horas; sangue costuma estar presente por

---

* N. de R.T.: Procedimento de tamponamento do orifício de punção, também conhecido como "blood patch".

Tabela 2-1 Pigmentação do líquido cerebrospinal após hemorragia subaracnóidea

	Aspecto	Máximo	Desaparecimento
Oxi-hemoglobina (cor-de-rosa)	0,5 a 4 horas	24 a 35 horas	7 a 10 dias
Bilirrubina (amarelo)	8 a 12 horas	2 a 4 dias	2 a 3 semanas

pelo menos seis dias após hemorragia subaracnóidea. Além disso, sangue relacionado com punção traumática não coagula, enquanto pode ocorrer coagulação na hemorragia subaracnóidea. A crenação (murchamento) das hemácias não tem valor diagnóstico. Além da degradação da hemoglobina das hemácias, outras causas de xantocromia do LCS incluem icterícia com níveis séricos de bilirrubina acima de 4 a 6 mg/dL, concentrações proteicas no LCS superiores a 150 mg/dL e, raramente, presença de pigmentos de caroteno.

Os leucócitos observados no LCS logo após a hemorragia subaracnóidea ou na punção lombar traumática resultam do vazamento do sangue total circulante. Se o hematócrito e a contagem de leucócitos periféricos estão dentro dos limites normais, existe aproximadamente um leucócito para cada 1.000 hemácias. Se a contagem de leucócitos for elevada, espera-se por um aumento proporcional desse número. Além disso, a cada 1.000 hemácias presentes no LCS, ocorre um aumento da concentração de proteína do LCS de cerca de 1 mg/dL.

NOTAS DO PROCEDIMENTO

Sempre que se realiza uma punção lombar, deve ser feito um relatório descrevendo o procedimento no prontuário do paciente. Esse relatório deve conter as seguintes informações:

1. Data e hora da realização.
2. Nome da pessoa ou das pessoas que participaram do procedimento.
3. Indicação.
4. Posição do paciente.
5. Anestésico usado.
6. Espaço intervertebral puncionado.
7. Pressão inicial.
8. Aspecto do LCS, incluindo alterações do aspecto durante a evolução do procedimento.
9. Quantidade de líquido removido.
10. Pressão final.
11. Testes solicitados, por exemplo: tubo #1 (1 mL), contagem celular; tubo #2 (1 mL), níveis de glicose e proteínas; tubo #3 (1 mL), colorações microbiológicas; tubo #4 (1 mL), bactérias, fungos e culturas micobacterianas.
12. Resultado de qualquer estudo, como colorações microbiológicas, realizado pelo técnico.
13. Complicações, caso tenham ocorrido.

EXAMES ELETROFISIOLÓGICOS

ELETROENCEFALOGRAFIA

A atividade elétrica cerebral pode ser registrada de modo não invasivo, por meio de eletrodos posicionados sobre o couro cabeludo. O eletroencefalograma (EEG) é fácil de ser utilizado, apresenta custo relativamente baixo e é útil em muitos contextos clínicos diferentes.

AVALIAÇÃO DE SUSPEITA DE EPILEPSIA

O EEG é útil na avaliação de pacientes com suspeita de epilepsia. A presença de atividade eletrográfica convulsiva (anormal, atividade elétrica cerebral rítmica de início e fim súbito, demonstrando um padrão evolutivo), durante um distúrbio de comportamento, que pode representar uma convulsão, da qual não se tem certeza, estabelece um diagnóstico acima de qualquer dúvida. Como as convulsões ocorrem de modo imprevisível, muitas vezes é impossível obter um EEG durante uma crise. A despeito disso, os achados do EEG podem ser anormais no período interictal (quando o paciente não tem ataques clinicamente demonstráveis) e, como consequência, o EEG é útil para fins diagnósticos. A presença interictal de atividade epileptiforme (atividade paroxística anormal contendo algumas descargas de pontas) é particularmente útil. Essa atividade pode ser encontrada em pacientes que nunca tiveram uma convulsão, mas sua prevalência é maior em spacientes com epilepsia do que em indivíduos normais. A atividade epileptiforme em um EEG de um paciente com um distúrbio comportamental episódico, que pode ser uma manifestação de convulsões dentro de um contexto clínico, aumenta acentuadamente a probabilidade de que os ataques sejam mesmo epiléticos, apoiando assim o diagnóstico clínico.

CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS CONVULSIVOS

Em pacientes reconhecidamente epiléticos, os achados do EEG podem ajudar na classificação do distúrbio convulsivo e, assim, ajudar na seleção da medicação anticonvulsivante apropriada. Por exemplo, em pacientes com crises de ausência típicas de epilepsia do tipo pequeno mal (Capítulo 12), o EEG se caracte-

riza no período ictal e interictal por atividade ponta-onda episódica e generalizada (Figura 12-3). Por sua vez, em pacientes com episódios de distúrbio externo da consciência causados por crises parciais complexas, o EEG pode ser normal ou mostrar descargas epileptiformes focais no período interictal. Durante as convulsões, pode haver atividade rítmica anormal de frequência variável, com uma distribuição localizada ou generalizada, ou, em alguns casos, pode não existir correlação eletrográfica. A presença de uma fonte epileptogênica focal ou lateralizada tem importância especial quando se cogita um tratamento cirúrgico.

AVALIAÇÃO E PROGNÓSTICO DAS CONVULSÕES

Os achados do EEG podem orientar o prognóstico e têm sido usados para seguir a evolução de distúrbios convulsivos. Um EEG normal indica um prognóstico mais favorável para o controle das convulsões; enquanto um achado anormal ou uma atividade epileptiforme difusa indicam um prognóstico menos favorável. Porém, os achados do EEG não fornecem um guia confiável para o desenvolvimento subsequente de convulsões em pacientes com traumatismos cranianos, acidentes vasculares ou tumores cerebrais. Alguns médicos têm usado os achados do EEG para determinar quando a medicação anticonvulsivante pode ser interrompida, em pacientes que ficaram livres de convulsões por vários anos. Embora os pacientes tenham maior probabilidade de serem liberados com sucesso se o EEG for normal, os achados fornecem apenas uma diretriz geral, e os pacientes podem ter novas convulsões após a suspensão da medicação anticonvulsivante, apesar de terem um EEG normal. Por outro lado, também podem não apresentar convulsões a despeito da persistência de anormalidade no EEG.

ATENDIMENTO DO *STATUS* EPILÉPTICO

O EEG é de pouca ajuda no atendimento do *status* epiléptico tônico-clônico, a menos que os pacientes tenham recebido agentes bloqueadores neuromusculares e se encontrem em coma induzido por medicação. Nesse caso, os achados eletrofisiológicos são úteis para indicar o nível da anestesia e determinar se as crises continuam. O *status* epiléptico em si é caracterizado por convulsões eletrograficamente repetidas ou por atividade epileptiforme contínua (ponta-onda). O *status* não convulsivo pode suceder o *status* convulsivo controlado. Em pacientes com *status* epiléptico não convulsivo, os achados do EEG são a única medida para se realizar o diagnóstico com segurança e distinguir os dois tipos principais. No *status* de ausência epiléptica, observa-se uma atividade ponta-onda contínua, enquanto convulsões eletrograficamente repetitivas são encontradas no *status* parcial complexo.

DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Certos distúrbios neurológicos produzem anormalidades características, porém inespecíficas, no EEG. A presença dessas anormalidades é útil para sugerir, estabelecer e apoiar o diagnóstico. Em pacientes que apresentam uma diminuição aguda da função cerebral, por exemplo, a presença de complexos ponta-onda repetitivos sobre um ou ambos os lobos temporais sugere um diagnóstico de encefalite por herpes simples. De modo similar, a presença de complexos periódicos, em um paciente com um distúrbio demencial agudo, sugere um diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob ou panencefalite esclerosante subaguda.

AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE CONSCIÊNCIA

O EEG tende a se tornar mais lento quando existe uma depressão da consciência, mas os achados dependem, pelo menos em parte, da etiologia do distúrbio clínico. Achados como a presença de atividade eletrográfica convulsiva podem sugerir possibilidades diagnósticas (p. ex., *status* epiléptico não convulsivo) que, de outro modo, passariam despercebidas. Registros seriados permitem o prognóstico e a evolução do distúrbio a ser seguido. A resposta do EEG à estimulação externa é um guia diagnóstico e prognóstico importante: a responsividade elétrica cerebral indica o nível mais leve do coma. O silêncio elétrico cerebral, em um registro tecnicamente adequado, indica morte cerebral na ausência de hipertermia ou dose excessiva de drogas. Em alguns pacientes que parecem comatosos, a consciência é de fato preservada. Embora exista quadriplegia e paralisia supranuclear dos músculos faciais e dos músculos bulbares, o EEG costuma ser normal e é útil na indicação do diagnóstico de uma síndrome *locked-in*.

POTENCIAIS EVOCADOS

Os potenciais espinais e cerebrais, evocados por estimulação não invasiva de vias aferentes específicas, são uma medida importante para monitorar a integridade funcional dessas vias. No entanto, eles não indicam a natureza de qualquer lesão que possa envolver tais vias. As respostas são muito pequenas em comparação com a atividade de fundo (ruído) do EEG, que não tem relação com o tempo de estimulação. Por conseguinte, as respostas a uma série de estímulos são gravadas e sua média é calculada em um computador para eliminar o ruído aleatório.

TIPOS DE POTENCIAIS EVOCADOS

A. Visual

Uma estimulação visual monocular com um padrão quadriculado é usada para provocar potenciais evoca-

dos visuais, que são registrados a partir da região médio-occipital do couro cabeludo. O componente mais relevante é a resposta P100, um pico positivo com uma latência de cerca de 100 ms. A presença e a latência da resposta são anotadas. Embora a amplitude também possa ser determinada, as alterações da amplitude são menos úteis para o reconhecimento de patologias.

B. Auditivo

A estimulação monauricular com cliques repetitivos é usada para provocar potenciais evocados auditivos do tronco cerebral, que são registrados no vértice do couro cabeludo. Uma série de potenciais são evocados nos primeiros 10 ms, após o estímulo auditivo. Esses potenciais representam a ativação sequencial de várias estruturas na via auditiva subcortical. Para propósitos clínicos, a atenção é dirigida para a presença, a latência e os intervalos entre os picos dos cinco primeiros potenciais positivos registrados junto ao vértice.

C. Somatossensorial

A estimulação elétrica de um nervo periférico é usada para provocar potenciais evocados somatossensoriais, que são registrados sobre o couro cabeludo e a coluna. A configuração e a latência das respostas dependem do nervo que foi estimulado.

INDICAÇÕES PARA USO

Estudos com potenciais evocados são úteis em diversos contextos clínicos.

A. Detecção de lesões na esclerose múltipla

Potenciais evocados têm sido usados para detectar e localizar lesões no SNC. Isso é particularmente importante na esclerose múltipla, em que o diagnóstico depende da detecção de lesões em diversas regiões do SNC. Quando os pacientes apresentam alguma evidência clínica de lesão somente em um local, o reconhecimento eletrofisiológico das anormalidades em outras localizações ajuda no estabelecimento do diagnóstico. Quando pacientes com suspeita de esclerose múltipla apresentam queixas mal definidas, o reconhecimento de anormalidades eletrofisiológicas nas vias aferentes apropriadas é útil na indicação da base orgânica dos sintomas. Embora estudos de imagem não invasivos, como a ressonância magnética (RM), sejam mais úteis para detectar lesões, eles não substituem os estudos de potenciais evocados, e sim os complementam. Estudos de potenciais evocados monitoram mais o estado funcional do que a integridade anatômica das vias aferentes e, algumas vezes, podem revelar anormalidades que não são detectadas pela RM (e o contrário também é verdadeiro). Seu custo também é consideravelmente mais baixo em comparação com o da RM. Em pacientes com esclerose múltipla estabelecida, os achados de potenciais evocados algumas vezes são usados para seguir a evolução do distúrbio e para monitorar a resposta a novas formas de tratamento, mas isso ainda não teve seu valor esclarecido.

B. Detecção de lesões em outros distúrbios do sistema nervoso central

Anormalidades de potenciais evocados são encontradas em outros distúrbios além da esclerose múltipla; anormalidades de potencial evocado multimodal podem ser encontradas em certas degenerações espinocerebelares, paraplegia espástica familiar, doença de Lyme, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), neurossífilis e deficiência de vitamina E ou B_{12}.

Portanto, o valor diagnóstico das anormalidades eletrofisiológicas depende do contexto no qual elas foram encontradas. Embora os achados possam permitir que sejam localizadas lesões dentro de grandes áreas do SNC, a localização precisa pode ser impossível, porque os geradores de muitos dos componentes registrados são desconhecidos.

C. Avaliação e prognóstico após traumatismo do sistema nervoso central ou hipoxia

Estudos de potenciais evocados podem fornecer informação de relevância prognóstica. No coma pós-traumático ou pós-anóxico, por exemplo, a ausência bilateral de componentes corticais de potenciais evocados somatossensoriais implica no fato de que a cognição não será recuperada; o prognóstico é mais otimista na presença de respostas corticais em um ou em ambos os lados. Tais estudos podem ser particularmente úteis em pacientes com suspeita de morte cerebral. Potenciais evocados somatossensoriais têm sido usados para determinar a extensão de uma lesão traumática da medula espinal: a presença ou o retorno precoce de uma resposta após estimulação de um nervo abaixo do nível da lesão medular indica que a lesão é incompleta, sugerindo assim um prognóstico melhor.

D. Monitoração intraoperatória

Potenciais evocados também são usados para monitorar a integridade funcional de certas estruturas neurais durante procedimentos cirúrgicos, em uma tentativa de permitir o reconhecimento precoce de qualquer disfunção, minimizando assim o dano. Quando a disfunção se relaciona a uma manobra cirúrgica, pode ser possível prevenir ou diminuir qualquer déficit neurológico permanente revertendo-se a manobra.

E. Avaliação da acuidade visual ou auditiva

As acuidades visual e auditiva podem ser avaliadas por estudos de potenciais evocados em pacientes incapazes de cooperar com testes comportamentais devido a sua idade ou seu estado mental anormal.

ELETROMIOGRAFIA E ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA

ELETROMIOGRAFIA

A atividade elétrica dentro de uma região discreta de um músculo acessível pode ser registrada pela inserção de um eletrodo de agulha. O padrão da atividade elétrica no músculo (**eletromiografia** ou **EMG**) em repouso e durante a atividade foi caracterizado, e as anormalidades foram correlacionadas com distúrbios em diferentes níveis da unidade motora.

A. Atividade em repouso

O músculo relaxado normalmente não apresenta atividade elétrica, exceto na região da placa terminal, em que estão localizadas junções neuromusculares, mas vários tipos de atividade anormal ocorrem espontaneamente no músculo doente. **Potenciais de fibrilação** e **ondas agudas positivas** (que refletem a irritabilidade da fibra muscular) costumam ser encontrados no músculo denervado, contudo, nem sempre estão presentes. Algumas vezes, podem ser encontrados em distúrbios miopáticos, especialmente distúrbios inflamatórios como a polimiosite. Embora potenciais de fibrilação, que refletem a ativação espontânea de unidades motoras individuais, ocasionalmente sejam encontrados no músculo normal, eles são característicos de distúrbios neuropáticos, em especial aqueles com envolvimento primário de células do corno anterior (p. ex., esclerose lateral amiotrófica). **Descargas miotônicas** (descargas de alta frequência de potenciais originados de fibras musculares, que aumentam e diminuem em amplitude e frequência) são mais comumente encontradas, em distúrbios como a distrofia miotônica ou a miotonia congênita e, ocasionalmente, na polimiosite ou em outros distúrbios mais raros. Outros tipos de atividade espontânea anormal também podem ocorrer.

B. Atividade durante contração muscular voluntária

Uma contração muscular leve ativa um pequeno número de unidades motoras. Os potenciais gerados pelas fibras musculares de unidades individuais, dentro da variação de detecção dos eletrodos de agulha, podem ser registrados. Potenciais de unidade motora normal têm limites de duração, amplitude, configuração e taxas de disparos claramente definidos. Esses limites dependem, em parte, do músculo estudado, e o número de unidades motoras ativadas para um grau específico de atividade voluntária é conhecido dentro de limites amplos. Em muitos **distúrbios miopáticos**, existe um aumento da incidência de unidades motoras polifásicas pequenas e de curta duração nos músculos afetados, e um número excessivo de unidades pode ser ativado para um grau específico de atividade voluntária. Existe uma perda de unidades motoras em **distúrbios neuropáticos**, de modo que o número de unidades ativas durante uma contração máxima é reduzido, e as unidades disparam a uma taxa mais rápida que o normal. Além disso, a configuração e as dimensões dos potenciais podem ser anormais, dependendo da intensidade do processo neuropático e se está ocorrendo uma reinervação. Variações na configuração e no tamanho de potenciais de unidades motoras individuais são características de **distúrbios da transmissão neuromuscular**.

C. Utilidade clínica

Lesões podem envolver o componente neural ou muscular da unidade motora, ou a junção neuromuscular. Quando o componente neural está afetado, o processo patológico pode estar situado ao nível das células do corno anterior ou em algum ponto ao longo da extensão do axônio, à medida que ele atravessa uma raiz nervosa, um plexo de membro e um nervo periférico, antes de se ramificar em suas arborizações terminais. A eletromiografia pode detectar distúrbios das unidades motoras e pode indicar o local da lesão subjacente. A técnica também permite o reconhecimento de distúrbios neuromusculares quando o exame clínico é pouco elucidativo porque a doença ainda se encontra em um estágio leve, ou porque a pouca cooperação por parte do paciente ou a presença de outros sintomas, como a dor, dificultam a avaliação clínica. Pode-se notar que os achados eletromiográficos, por si só, não permitem chegar a um diagnóstico etiológico, e os achados eletrofisiológicos devem ser correlacionados com os achados clínicos e com os resultados de outros estudos laboratoriais.

Os achados eletromiográficos podem orientar o prognóstico. Por exemplo, em pacientes com um distúrbio agudo de um nervo periférico ou craniano (p. ex., uma paralisia por compressão do nervo radial ou uma paralisia de Bell), a evidência eletromiográfica de denervação indica um prognóstico menos favorável para recuperação do que quando a denervação ainda não ocorreu.

Em contraste com a eletromiografia com agulha, a utilidade da eletromiografia de registro superficial ainda não foi estabelecida.

ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA

A. Estudos da condução do nervo motor

Esses estudos são realizados por meio do registro da resposta elétrica de um músculo à estimulação de seu nervo motor, em dois ou mais pontos ao longo de seu trajeto. Isso permite a determinação da velocidade de condução nas fibras motoras de condução rápida entre os pontos de estimulação.

B. Estudos da condução do nervo sensorial

Esses estudos são realizados de maneira análoga, pela determinação da velocidade de condução e da amplitude dos potenciais de ação em fibras sensitivas, quando essas fibras são estimuladas em um ponto e suas respostas são registradas em outro ponto ao longo do trajeto do nervo.

C. Indicações para uso

Os estudos da condução nervosa fornecem um meio de confirmar a presença e a extensão da lesão em nervos periféricos. Tais estudos são úteis em especial quando o exame clínico é difícil (p. ex., em crianças). Os estudos da condução nervosa são particularmente úteis nos contextos a seguir.

1. Para determinar se os sintomas sensoriais são causados por uma lesão proximal ou distal em relação ao gânglio da raiz dorsal (no último caso, os estudos da condução nervosa das fibras envolvidas serão anormais), e se a disfunção neuromuscular se relaciona com doença de nervo periférico.
2. Para detectar envolvimento subclínico de outros nervos periféricos em pacientes com uma mononeuropatia.
3. Para determinar o local de uma lesão focal e fornecer indicação quanto ao prognóstico em pacientes com uma mononeuropatia.
4. Para diferenciar entre uma polineuropatia e uma mononeuropatia múltipla. Essa distinção pode ser impossível clinicamente, mas é importante porque as causas dessas condições diferem.
5. Para esclarecer a extensão da relação entre as deficiências experimentadas pelos pacientes com polineuropatia e as neuropatias focais compressivas sobrepostas, que são complicações comuns.
6. Para seguir a progressão de distúrbios nervosos periféricos e sua resposta ao tratamento.
7. Para indicar a alteração patológica predominante nos distúrbios de nervos periféricos. Nas neuropatias desmielinizantes, a velocidade de condução com frequência encontra-se bastante lenta, podendo ocorrer um bloqueio de condução; nas neuropatias axonais, a velocidade de condução costuma estar normal ou pouco lenta, os potenciais de ação de nervos sensitivos são menores ou estão ausentes, e a eletromiografia mostra evidência de denervação nos músculos afetados.
8. Para detectar distúrbios hereditários de nervos periféricos em um estágio subclínico em estudos genéticos e epidemiológicos.

ESTUDOS DA RESPOSTA DE ONDAS F

Quando um estímulo é aplicado a um nervo motor, seus impulsos trafegam de modo **antidrômico** (em direção à medula espinal), assim como de modo **ortodrômico** (em direção aos terminais nervosos), e levam à descarga de algumas células do corno anterior. Isso produz uma pequena resposta motora que ocorre consideravelmente mais tarde que a resposta muscular direta, provocada pela estimulação do nervo. Algumas vezes, a onda F assim provocada é anormal em pacientes com lesões das porções proximais do sistema nervoso periférico, como as raízes nervosas. Esses estudos podem ser úteis na detecção de anormalidades, quando os estudos da condução nervosa convencionais são normais.

ESTIMULAÇÃO NERVOSA REPETITIVA

DESCRIÇÃO

O tamanho da resposta elétrica de um músculo a uma estimulação elétrica supramáxima de seu nervo motor depende de vários fatores, mas está correlacionado com o número de fibras musculares ativadas. A transmissão neuromuscular pode ser testada pelo registro (com eletrodos superficiais) da resposta de um músculo à estimulação supramáxima de seu nervo motor, seja repetitivamente ou por meio de choques isolados ou séries de choques em intervalos selecionados após uma contração voluntária máxima.

RESPOSTA NORMAL

Em indivíduos normais, no tamanho do potencial de ação muscular composto, existe pouca ou nenhuma alteração, após estimulação repetida de um nervo motor com 10 Hz ou menos ou com um estímulo isolado ou uma sequência de estímulos liberados a intervalos após uma contração muscular voluntária de cerca de 10 segundos.

Essa ausência de alteração ocorre mesmo com a atividade precedente na região juncional influenciando a quantidade de acetilcolina liberada e, assim, o tamanho dos potenciais da placa terminal provocados pelo estímulo. Embora a quantidade de acetilcolina liberada aumente rapidamente após uma atividade voluntária máxima, sendo depois reduzida, mais acetilcolina normalmente é liberada além do necessário, para levar os potenciais motores de placa terminal até o limiar para a geração de potenciais de ação de fibras musculares.

RESPOSTA NOS DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

A. Miastenia grave

Na miastenia grave, a depleção dos receptores pós-sinápticos de acetilcolina na junção neuromuscular impossibilita a compensação da liberação reduzida

de acetilcolina que segue os disparos repetitivos de um neurônio motor. Assim, a estimulação repetitiva, particularmente entre 2 e 5 Hz, pode conduzir a uma depressão da transmissão neuromuscular, com uma **resposta decremental** do tamanho do potencial de ação composto registrado a partir de um músculo afetado. Da mesma forma, um estímulo elétrico do nervo motor imediatamente após um período de 10 segundos de atividade voluntária máxima pode provocar uma resposta levemente maior do que a anterior, indicando que mais fibras musculares estão respondendo. Essa facilitação da transmissão neuromuscular pós-ativação é seguida por um período de depressão de longa duração, que atinge seu máximo 2 a 4 minutos após o período de condicionamento e dura até 10 minutos, aproximadamente. Durante esse período, o potencial de ação muscular composto encontra-se diminuído em tamanho.

Respostas decrementais à estimulação repetitiva de 2 a 5 Hz podem ocorrer em síndromes miastênicas congênitas.

B. Síndrome miastênica e botulismo

Na síndrome miastênica de Lambert-Eaton, na qual existe uma liberação defeituosa de acetilcolina na junção neuromuscular, o potencial de ação muscular composto provocado por um estímulo único costuma ser muito pequeno. Com estimulação repetitiva a taxas de até 10 Hz, as primeiras respostas podem ser reduzidas em tamanho, mas as respostas subsequentes aumentam, e sua amplitude eventualmente é maior do que a da resposta inicial. Pacientes com botulismo apresentam uma resposta similar à estimulação repetitiva, mas os achados são um pouco mais variáveis, e nem todos os músculos estão afetados. **Respostas incrementais** na síndrome de Lambert-Eaton e no botulismo são mais evidentes com altas taxas de estimulação e podem resultar da facilitação da liberação de acetilcolina pelo acúmulo progressivo de cálcio na terminação nervosa motora.

EXAMES CRANIANOS POR IMAGEM

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

DESCRIÇÃO

A tomografia computadorizada (**TC**) é um meio radiológico não invasivo, assistido por computador, para o exame de estruturas anatômicas (**Figura 2-2**). A TC permite a detecção de anormalidade de estruturas intracranianas com precisão, velocidade e facilidade, sendo particularmente útil na avaliação de pacientes com distúrbios neurológicos progressivos ou déficits neurológicos focais, nos quais se suspeita de uma lesão estrutural, em pacientes com demência ou aumento da pressão intracraniana, e em pacientes com suspeita de acidente vascular intracerebral ou



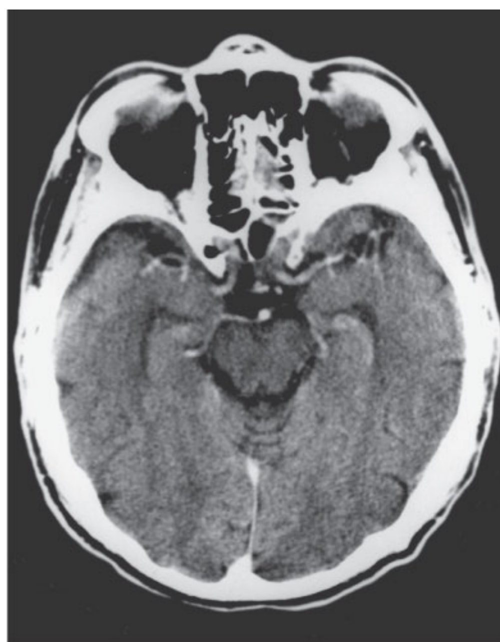


Figura 2-2 Tomografias de crânio contrastadas mostrando a anatomia normal de um homem de 62 anos. As imagens estão no nível dos ventrículos laterais (*esquerda*) e mesencéfalo (*direita*) (o mesmo paciente da Figura 2-3).

traumatismos cranianos. A administração intravenosa de um agente de contraste iodado aumenta a capacidade da TC para detectar e definir lesões, como tumores e abscessos, associados com um distúrbio da barreira hematoencefálica. Como os agentes de contraste podem ter um efeito adverso sobre os rins, devem ser usados com parcimônia. Outros efeitos adversos dos agentes de contraste de uso comum são dor, náusea, sensações térmicas e reações anafilactoides que incluem broncospasmo e óbito. Exames realçados com contraste podem fornecer mais informações do que as obtidas com os exames não contrastados em pacientes com tumores cerebrais primários ou secundários, conhecidos ou suspeitos, malformações arteriovenosas (MAVs), abscessos cerebrais, hematomas subdurais crônicos isodensos, infartos ou hidrocefalia.

INDICAÇÕES PARA USO

A. Acidente vascular cerebral

A TC pode ser especialmente útil na avaliação de acidentes vasculares cerebrais, pois é capaz de distinguir infarto de hemorragia intracraniana. Também é particularmente sensível na detecção de hematomas intracerebrais (Figura 13-18), e a localização de tais lesões pode guiar até a sua causa. Além disso, a TC ocasionalmente demonstra uma causa não vascular para o déficit clínico do paciente, como tumor ou abscesso.

B. Tumor

A TC pode indicar o local de um tumor cerebral e a extensão de qualquer edema circundante, além de mostrar se a lesão é cística ou sólida, e se deslocou a linha média ou outras estruturas anatômicas normais. Ela também evidencia qualquer componente hemorrágico.

C. Traumatismo

A TC é um meio importante para avaliação de pacientes após traumatismo craniano, em particular para detecção de hemorragia intracraniana traumática (epidural, subdural, subaracnóidea ou intracerebral) e lesões ósseas. Também fornece um modo mais preciso de delimitação de fraturas associadas do que as radiografias simples.

D. Demência

Em pacientes com demência, a TC pode indicar a presença de um tumor ou hidrocefalia (aumento de tamanho dos ventrículos), com ou sem atrofia cerebral acompanhante. A ocorrência de hidrocefalia sem atrofia cerebral em pacientes dementes sugere hidrocefalia de pressão normal ou comunicante. A atrofia cerebral pode ocorrer em indivíduos com demência ou indivíduos idosos normais.

E. Hemorragia subaracnóidea

Em pacientes com hemorragia subaracnóidea, a TC costuma indicar a presença de sangue no espaço subaracnoide, podendo até sugerir a fonte do sangramento (Figura 6-5). Se os achados tomográficos forem normais, a despeito de achados clínicos sugestivos de hemorragia subaracnóidea, deve-se examinar o LCS para excluir hemorragia ou meningite. A angiotomografia (ver adiante) pode demonstrar uma malformação vascular ou um aneurisma subjacente.

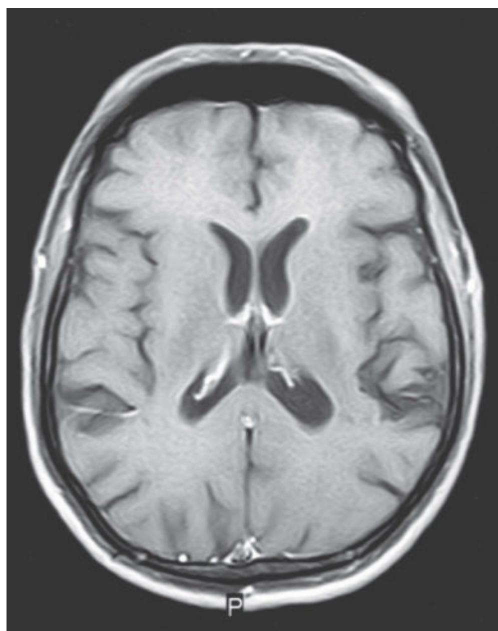
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

DESCRIÇÃO

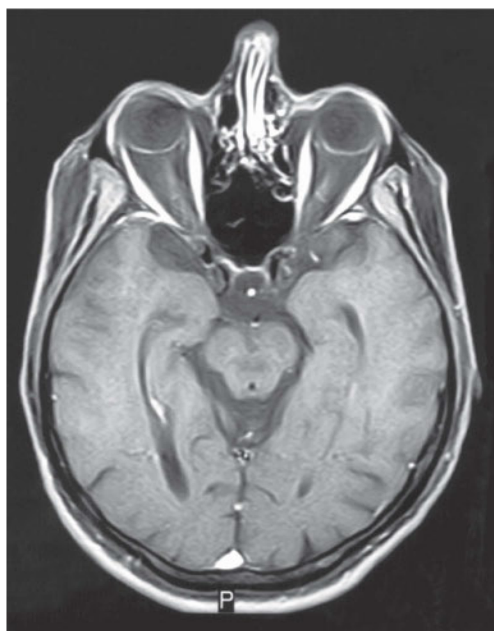
A ressonância magnética (**RM**) é um procedimento de imagem que não envolve radiação ionizante. O paciente permanece deitado dentro de um grande ímã, que alinha alguns dos prótons no corpo ao longo do eixo magnético. Os prótons ressoam quando estimulados com energia de radiofrequência, produzindo um eco fino e forte o suficiente para ser detectado. A posição e a intensidade dessas emissões de radiofrequência são registradas e mapeadas por um computador. A intensidade do sinal depende da concentração de núcleos móveis de hidrogênio (ou densidade *spin-nuclear*) dos tecidos. Os tempos de relaxamento *spin-lattice* (T1) e *spin-spin* (T2) são responsáveis, principalmente, pelas diferenças relativas na intensidade de sinais dos diversos tecidos moles; esses parâmetros são sensíveis ao estado da água em tecidos biológicos. As sequências de pulso com dependência variável de T1 e T2 alteram seletivamente o contraste entre os tecidos moles (**Figura 2-3**).

O contraste de tecidos moles disponível com a RM a torna mais sensível que a TC na detecção de certas lesões estruturais. A RM fornece um melhor contraste entre as substâncias branca e cinzenta do cérebro do que a TC. Ela é superior para a visualização de anormalidades na fossa posterior e na medula cervical, e para detectar lesões associadas com esclerose múltipla, ou lesões que causam convulsões. Além de sua maior sensibilidade, a RM também está livre de artefatos ósseos e permite imagens em múltiplos planos (axial, sagital e coronário), sem a necessidade de manipular a posição do paciente. Como não existem efeitos nocivos, a RM pode ser repetida de modo seriado, se necessário. Alguns pacientes não conseguem tolerar o procedimento em decorrência de claustrofobia, mas uma sedação em geral alivia esse problema.

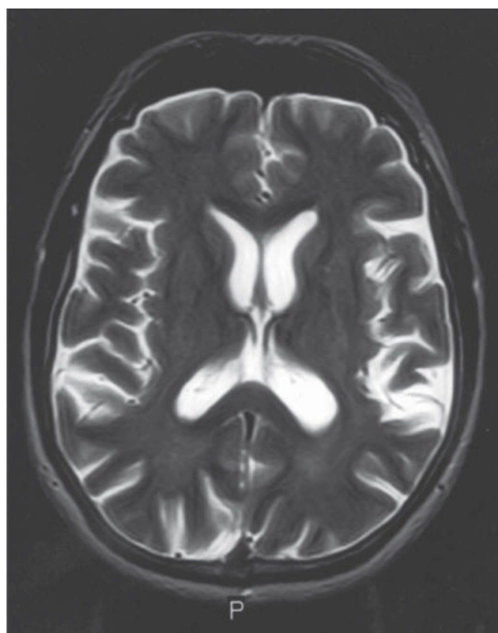
O gadopentetato de dimeglumina (gadolíneo-DPTA) é um meio de contraste para RM, estável e bem tolerado por via intravenosa, e produz um realce eficaz, sendo útil na identificação de pequenos tumores que, em decorrência de seus tempos de relaxamento similares aos do tecido cerebral normal,



A



B



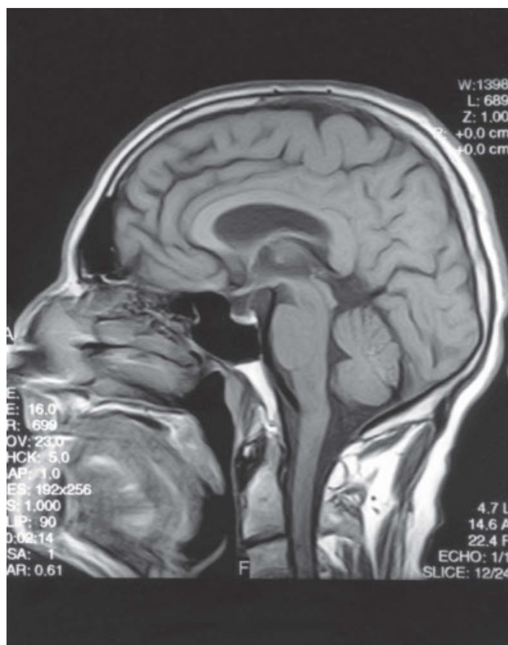
C



D

▲ **Figura 2-3** RM craniana mostrando a anatomia normal de um homem de 62 anos. (**A-B**)**:** imagens ponderadas em T1, contrastadas com gadolíneo (LCS escuro); (**C-D**)**:** imagens ponderadas em T2 (LCS branco). As imagens estão no nível dos ventrículos laterais (**A** e **C**) e mesencéfalo (**B** e **D**).

podem passar despercebidos em uma RM não contrastada. Esse meio de contraste também ajuda a separar o tumor do edema circundante, identifica uma doença da leptomeninge e fornece informação sobre a barreira hematoencefálica. O gadolíneo foi associado à fibrose nefrogênica sistêmica, em pacientes com insuficiência renal. Por isso, seu uso deve ser criterioso nesses casos.



E

▲ **Figura 2-3** (*continuação*) Uma imagem mediossagital ponderada em T1 é apresentada em (**E**). As imagens cerebrais são do mesmo paciente da Figura 2-2.

INDICAÇÕES PARA USO E COMPARAÇÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A. Acidente vascular cerebral

Após algumas horas de oclusão vascular, é possível detectar e localizar os infartos cerebrais pela RM. A quebra da barreira hematoencefálica (que ocorre várias horas após o início da isquemia cerebral) permite que o conteúdo intravascular seja extravasado para dentro do espaço extracelular. Isso pode ser detectado por uma imagem ponderada em T2 e com sequências **FLAIR** (**recuperação de inversão atenuada por fluido**, de *fluid-attenuated inversion-recovery*). A RM ponderada em difusão também tem um papel importante na avaliação precoce do acidente vascular, como discutido anteriormente. As TCs, por outro lado, podem permanecer inalteradas por até 48 horas. Após esse período, existe menos vantagem da RM em relação à TC, exceto pela capacidade da primeira em detectar lesões menores e sua melhor representação da fossa posterior.

No entanto, a TC sem contraste normalmente é o exame inicial preferido em pacientes com acidente vascular cerebral agudo, para determinar se ocorreu hemorragia. A hemorragia intracraniana não é facilmente detectada pela RM dentro das primeiras 36 horas, e a TC é mais confiável para esse propósito. Hematomas com mais de 2 a 3 dias de duração, no entanto, são mais bem visualizados pela RM. Embora a RM seja muito eficaz na detecção e na localização de malformações vasculares, a angiografia continua sendo necessária para definir suas características anatômicas e para o planejamento do tratamento eficaz. Em casos de hematoma inexplicável, uma RM de seguimento obtida após três meses pode revelar a causa subjacente, que muitas vezes é descoberta após a resolução do hematoma.

B. Tumor

A TC e a RM são muito úteis na detecção de tumores cerebrais, mas a ausência de artefatos ósseos torna a RM superior para a visualização de tumores, como herniação cerebral, que podem ser observados com ambos os procedimentos, mas a RM fornece mais informação anatômica. Nenhuma técnica, no entanto, permite a determinação segura da natureza do tumor em questão. Tumores de hipófise costumam ser mais facilmente visualizados com a RM do que com a TC, em decorrência da ausência de artefatos ósseos ou artefatos dentários de metal.

C. Traumatismo

Na fase aguda após o traumatismo cerebral, a TC é preferível em relação à RM, pois requer menos tempo, é superior para detectar hemorragia intracraniana e pode revelar lesões ósseas. De modo similar, a RM não deve ser usada na avaliação inicial de pacientes com lesões medulares, uma vez que fraturas não deslocadas frequentemente não são visualizadas. Para o seguimento, no entanto, a RM é útil para detectar patologia parenquimatosa cerebral ou medular.

D. Demência

Em pacientes com demência, tanto a TC quanto a RM podem ajudar a demonstrar causas estruturais tratáveis, mas a RM parece ser mais sensível para demonstrar sinal anormal da substância cinzenta e atrofia associada.

E. Esclerose múltipla

Em pacientes com esclerose múltipla, muitas vezes é possível detectar lesões na substância branca cerebral ou na medula cervical por meio de RM, mesmo que tais lesões não possam ser visualizadas na TC. As lesões desmielinizantes detectadas pela RM têm sinais característicos que lembram aqueles produzidos por alterações isquêmicas e, por isso, as correlações clínicas são sempre necessárias. A RM com gadolíneo permite a distinção de lesões com idades diferentes. Essa capacidade facilita o diagnóstico da esclerose múltipla: a presença de lesões com idades diferentes sugere uma doença multifásica, enquanto lesões com

idades similares sugerem um distúrbio monofásico, como encefalomielite aguda disseminada.

F. Infecções

A RM é muito sensível na detecção de edema da substância branca e, provavelmente, permite o reconhecimento mais precoce de áreas focais de cerebrite e formação de abscesso do que a TC.

CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações para a RM incluem a presença de *clipes* intracranianos, corpos estranhos metálicos no olho ou em outras localizações, marca-passos, implantes cocleares e condições que requerem o monitoramento rigoroso dos pacientes. Além disso, pode ser difícil examinar pacientes com claustrofobia, obesidade extrema, distúrbios de movimento incontrolados ou distúrbios respiratórios que necessitem de ventilação assistida ou que tenham risco de apneia. Na atualidade, a RM e o equipamento para monitoração permitem que pacientes mesmo criticamente enfermos possam ser examinados com segurança.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA EM DIFUSÃO

Essa técnica, na qual o contraste na imagem se baseia no movimento microscópico dos prótons de água no tecido, fornece informação que não está disponível na RM-padrão. Ela é particularmente importante na avaliação do acidente vascular cerebral, pois é capaz de diferenciar edema citotóxico (que ocorre nos acidentes vasculares cerebrais) de edema vasogênico (encontrado em outros tipos de lesão cerebral) e, assim, revelar uma isquemia cerebral precocemente e com alta especificidade. A RM ponderada em difusão permite uma identificação confiável da isquemia cerebral aguda durante as primeiras horas após seu início, antes que possa ser detectada pela RM-padrão. Isso é importante porque revela infartos em tempo hábil para um tratamento com agentes trombolíticos. No entanto, como a imagem ponderada em difusão será positiva em um quadro de edema citotóxico de qualquer etiologia (p. ex., abscesso cerebral, tumores altamente celulares), a correlação clínica é sempre necessária. Quando mais de um infarto é encontrado na RM de rotina, a imagem ponderada em difusão permite a discriminação de infartos agudos e infartos mais antigos, pelo aumento relativo na intensidade de sinal dos primeiros.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM TENSOR DE DIFUSÃO

Essa técnica permite a determinação da difusão da água em tecido, visando a produção de imagens do trato neural. Esta **tratografia** está sendo cada vez mais importante como ferramenta clínica e investigativa, tal como na diferenciação dos diversos tipos de demência, na determinação da gravidade e da extensão do envolvimento cerebral após uma lesão cerebral, no auxílio à localização precisa de tumores cerebrais e no planejamento de procedimentos cirúrgicos. A técnica permite a detecção de alterações da substância branca que podem não ser observadas na RM convencional.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA EM PERFUSÃO

A RM ponderada em perfusão mede o fluxo sanguíneo relativo através do cérebro, por meio de um contraste injetado (p. ex., gadolíneo) ou uma técnica endógena (na qual o sangue do próprio paciente fornece o contraste). Ela permite o reconhecimento de anormalidades do fluxo sanguíneo cerebral, podendo também confirmar a reperfusão precoce de tecidos após tratamento. A isquemia cerebral pode ser detectada muito precocemente após o início clínico. A comparação dos achados da RM ponderada em difusão com os achados da RM ponderada em perfusão pode ter um papel prognóstico e, atualmente, encontra-se em estudo. A distinção de lesão isquêmica reversível e irreversível é importante nesse contexto. Imagens ponderadas em perfusão também contribuem na distinção entre vários tipos de tumores cerebrais, como gliomas e metástases.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A tomografia por emissão de pósitrons (**PET**, de *positron emission tomography*) é uma técnica de imagem que usa radiofármacos que emitem pósitrons, como ^{18}F-fluoro-2-desoxi-D-glicose ou ^{18}F-L-dopa, para mapear a bioquímica e a biofísica cerebral. Assim, a PET complementa outros métodos de imagem que fornecem, principalmente, informações anatômicas, como a TC e a RM, e pode demonstrar anormalidades cerebrais funcionais antes que as anormalidades estruturais se tornem detectáveis. Embora sua disponibilidade ainda seja limitada, a PET provou ser útil em diversos quadros clínicos. Quando pacientes com epilepsia refratária à medicação estão sendo considerados para o tratamento cirúrgico, a PET pode ajudar a identificar áreas focais de hipometabolismo no lobo temporal, sendo os locais prováveis de origem das convulsões. A PET também pode ser útil no diagnóstico diferencial de demência, pois distúrbios demenciais comuns, como a doença de Alzheimer e a demência frontotemporal, exibem padrões diferentes de metabolismo cerebral anormal. A PET pode ajudar a distinguir entre distúrbios do movimento clinicamente similares, como a doença de Parkinson e a

paralisia supranuclear progressiva, e fornecer evidências que confirmam precocemente a doença de Huntington. A PET também pode ser útil na graduação de gliomas, na seleção de locais para biópsia tumoral e na diferenciação de tumores recorrentes de necrose cerebral induzida por radiação. Essa técnica tem sido uma importante ferramenta para a investigação do envolvimento funcional de diferentes áreas cerebrais em tarefas comportamentais e cognitivas.

Os maiores problemas associados com a PET são seu alto custo, a necessidade de os isótopos radioativos serem produzidos próximo ao local de execução do exame e a exposição dos indivíduos à radiação.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO

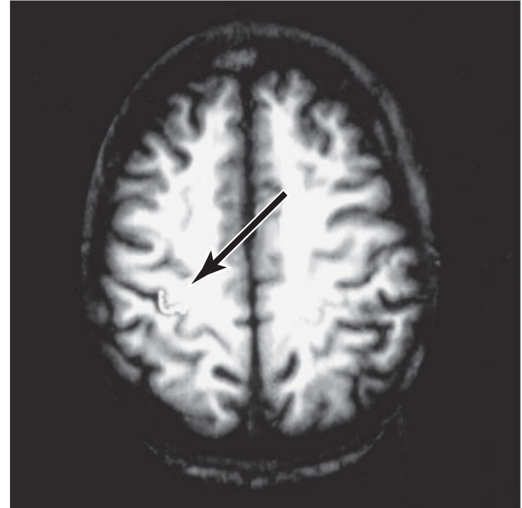
A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (**SPECT**, de *single-photon emission computed tomography*) envolve a administração intravenosa ou inalatória de substâncias químicas contendo isótopos que emitem fótons únicos para representação cerebral por imagem. A SPECT tem sido usada, principalmente, para estudos de perfusão, investigação da distribuição de receptores e detecção de áreas de metabolismo aumentado, como aquelas observadas com convulsões. Atualmente, a técnica é mais de interesse acadêmico e não apresenta relevância clínica, mas apresenta custo consideravelmente mais baixo que a PET; além disso, os isótopos não precisam ser produzidos próximo ao local onde serão usados.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A RM funcional (**RMf**) envolve a administração intravenosa de material de contraste que diminui a intensidade de sinal na RM em relação ao fluxo de sangue, enquanto o material passa através dos vasos cerebrais. Os estudos são realizados com o indivíduo em repouso e, posteriormente, após um procedimento de ativação, de modo que a alteração da intensidade do sinal reflete o efeito do procedimento de ativação sobre o fluxo sanguíneo cerebral local (**Figura 2-4**). Uma abordagem alternativa envolve sequências de pulso que mostram alterações na intensidade de sinal na concentração de oxigênio no sangue venoso (RMf dependente do nível de oxigênio no sangue [BOLD, de *blood oxygen level-dependent*]), que se correlacionam com a atividade cerebral focal.

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma ferramenta disponível em alguns centros; ela fornece informação sobre a composição química do tecido. A espectroscopia de próton por ressonância magnética (^{1}H-ERM) pode ser usada para determinar os níveis de *N*-acetil-aspartato (exclusivo para neurônios), ou colina, creatinina e lactato (tecido glial e neurônios). As medidas das concentrações cerebrais desses metabólitos podem ser úteis na detecção de perda de tecido específico em doenças como a doença de Alzheimer ou a encefalopatia isquêmica hipóxica, na classificação de tumores cerebrais ou na localização de epilepsia do lobo temporal. A espectrometria de fósforo por ressonância magnética (^{31}P-ERM) pode ser útil na avaliação de doenças musculares metabólicas.



▲ **Figura 2-4** RM funcional obtida de um paciente durante movimentos de percussão rápidos dos dedos da mão esquerda. Um aumento no fluxo sanguíneo relativo na região da faixa motora direita foi representado por imagem (***seta***) e sobreposto por uma RM ponderada em T1. (Reproduzida de Waxman SG. *Correlative Neuroanatomy*. 23rd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1996.)

ARTERIOGRAFIA

DESCRIÇÃO

A circulação intracraniana é visualizada de modo mais satisfatório pela arteriografia, uma técnica na qual os principais vasos cranianos são opacificados e radiografados. Um cateter é introduzido na artéria femoral ou braquial e passado para dentro do principal vaso cervical. Então, um material de contraste radiopaco é injetado através do cateter, permitindo que o vaso (ou sua origem) seja visualizado. O acesso aos vasos cranianos por meio de um cateter também permite a liberação de certas terapias. Essa técnica, em geral realizada após uma representação por imagem não invasiva por meio de TC ou RM, tem morbidade

e mortalidade associadas definidas (de cerca de 1%) e envolvem uma exposição considerável à radiação. Ela é contraindicada em pacientes alérgicos ao meio de contraste. Um acidente vascular pode ocorrer como complicação da arteriografia. Além disso, após a conclusão do procedimento, pode ocorrer hemorragia no local da punção, e a oclusão da artéria cateterizada (geralmente a artéria femoral) pode levar a complicações isquêmicas distais. O local de punção e a circulação distal devem, portanto, ser monitorados considerando essas complicações.

INDICAÇÕES PARA USO

As principais indicações para arteriografia cerebral incluem as seguintes:

1. Diagnóstico de **aneurismas intracranianos**, **malformações arteriovenosas (MAVs)** ou **fístulas**. Embora essas lesões possam ser visualizadas na TC ou na RM, a anatomia detalhada e os vasos que alimentam, drenam ou estão, de algum modo, implicados não podem ser definidos com segurança por essas medidas. Além disso, a arteriografia é necessária para procedimentos intervencionistas como a embolização, a injeção de polímeros oclusivos ou a colocação de balões destacáveis ou molas para o tratamento de certas anomalias vasculares.
2. Detecção e definição da lesão subjacente em pacientes com **hemorragia subaracnóidea** considerados bons candidatos à cirurgia (Capítulo 6).
3. Detecção e tratamento de espasmos vasculares após uma hemorragia subaracnóidea.
4. Realização de embolectomia de emergência durante um quadro de acidente vascular isquêmico, decorrente de oclusão de grande vaso. Além disso, a arteriografia é capaz de definir lesões vasculares em pacientes com **ataques isquêmicos cerebrais transitórios** ou **acidentes vasculares cerebrais**, caso seja considerada uma endarterectomia carotídea.
5. Avaliação de pequenos vasos, quando se considera uma vasculite.
6. Diagnóstico de **trombose cerebral de seio venoso**.
7. Avaliação de **lesões intracranianas que ocupam espaço**, principalmente quando a TC ou a RM não estão disponíveis. Pode haver um deslocamento da vascularização normal, e alguns tumores neovascularizados podem produzir uma ruborização ou coloração no angiograma. Meningiomas podem ser reconhecidos por seu suprimento sanguíneo a partir da circulação carótida externa. A embolização pré-cirúrgica de certos tumores costuma ser feita para reduzir seu suprimento sanguíneo e diminuir o risco de sangramentos importantes durante a ressecção.

ANGIORRESSONÂNCIA

Várias técnicas de imagem que têm sido usadas para visualizar vasos sanguíneos por meio de RM dependem de certas propriedades físicas do fluxo sanguíneo, permitindo assim a visualização da vascularização sem o uso de contraste intravenoso. Essas propriedades incluem a taxa com a qual o sangue supre a região examinada, sua velocidade e seu tempo de relaxamento, e a ausência de fluxo turbulento. A angiorressonância magnética (ARM) é uma técnica não invasiva que apresenta baixo custo e poucos riscos, quando comparada com a angiografia convencional. Ela tem sido mais útil na visualização das carótidas internas e das porções proximais da circulação intracraniana, onde o fluxo é relativamente rápido. As imagens são usadas na busca por estenose ou oclusão de vasos e grandes placas ateromatosas. Essa técnica tem utilidade particular na busca por oclusão de seio venoso. Sua resolução é inferior à da angiografia convencional e, em vasos com fluxo lento, pode ser difícil reconhecer doença oclusiva. Além disso, as ARMs intracranianas podem ser prejudicadas por uma intensidade de sinal irregular ou descontínua em vasos próximos da base do crânio. Embora as técnicas atuais permitam a visualização das MAVs e dos aneurismas com mais de 3 mm de diâmetro, a angiografia convencional continua sendo o "padrão ouro" nesse contexto. Finalmente, a ARM pode revelar dissecção de grandes vasos: o estreitamento é produzido pela dissecção, e imagens de corte transversal revelam o falso lúmen como um crescente de intensidade de sinal anormal, próximo ao vazio de fluxo vascular.

ANGIOTOMOGRAFIA

A angiografia por tomografia computadorizada (ATC) espiral é um procedimento minimamente invasivo, que requer que o aparelho de TC seja capaz de adquirir rapidamente numerosos cortes finos e sobrepostos após a injeção de um *bolus* de material de contraste. Ela pode ser realizada em poucos minutos, sendo menos suscetível de ser afetada pelos movimentos do paciente do que a ARM. Uma vasta gama de vasos pode ser representada com essa técnica.

A ATC da bifurcação da carótida está sendo cada vez mais usada em pacientes com suspeita de doença afetando as artérias carótidas. Ela também pode ser usada para imagens intracranianas, sendo capaz de detectar lesões estenóticas ou aneurismáticas. No entanto, a sensibilidade é reduzida para aneurismas com menos de 3 mm, e o método não é capaz de definir adequadamente a morfologia do aneurisma durante a avaliação pré-operatória de pacientes. A ATC é sensível na visualização da anatomia do polígono de Willis, da vascularização das circulações anterior e posterior,

e das lesões oclusivas celulares intracranianas, mas pode não revelar uma ulceração de placa. O procedimento é uma alternativa confiável à ARM, mas ambas as técnicas são menos sensíveis em comparação com a angiografia convencional.

Em pacientes com acidente vascular intracraniano agudo, a ATC fornece importante informação complementar à TC convencional, revelando o local e a extensão da oclusão vascular e as artérias contrastadas distais à oclusão, como um reflexo do fluxo sanguíneo colateral. A TC de perfusão, na qual é medido o fluxo sanguíneo relativo para uma área cerebral, enquanto o contraste iodado passa em determinado período, é capaz de fornecer informação adicional em relação à proporção de tecido isquêmico para tecido enfartado nessa avaliação.

EXAMES DE IMAGEM MEDULAR

RAIOS X

Raios X da coluna podem revelar anormalidades ósseas congênitas, traumáticas, degenerativas ou neoplásicas, ou estreitamento (estenose) do canal medular. Alterações degenerativas se tornam cada vez mais comuns com a idade, e sua relevância clínica depende do contexto no qual são encontradas.

MIELOGRAFIA

A injeção de meio de contraste radiopaco dentro do espaço subaracnoide permite a visualização de parte do sistema subaracnoide medular ou de todo ele. A medula e as raízes nervosas, que são representadas pelo material de contraste no espaço subaracnoide, são visualizadas indiretamente. O procedimento é invasivo, com risco de cefaleia, dor lombar inferior, confusão mental, aracnoidite, injeção intravenosa acidental de material de contraste e reações vasovagais. Raramente, ocorrem hérnias traumáticas de disco vertebral, decorrentes de técnica inadequada, assim como lesões de raízes nervosas.

Atualmente, agentes hidrossolúveis (p. ex., iohexol) têm substituído as formulações à base de óleo (p. ex., iofendilato) como meios de contraste preferidos. O corante é absorvido a partir do LCS e excretado pelos rins, e cerca de 75% são eliminados durante as primeiras 24 horas. Diferente do iofendilato, o iohexol não produz aracnoidite significativa, mas foram relatadas convulsões tônico-clônicas em alguns casos, quando o contraste entra na cavidade intracraniana. Outras complicações incluem cefaleias, náusea, vômito e extravazamento de LCS. A mielografia contrastada pode ser seguida de uma TC de coluna, enquanto o meio de contraste ainda se encontra no local. Isso mostra as estruturas dos tecidos moles dentro da medula espinal ou ao redor dela, e fornece informação complementar àquela obtida pela mielografia (ver adiante).

A mielografia foi amplamente substituída pela RM e pela TC na investigação de pacientes com suspeita de compressão da medula espinal ou de raízes nervosas, ou de anomalias estruturais na região do forame magno. No entanto, ela ainda é realizada em alguns casos, particularmente em pacientes com componentes de material de síntese e outros materiais na coluna, impedindo estudos de RM. A mielografia é útil para detecção de lesões extradurais e intradurais, e fornece evidências de anormalidade intramedular.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC realizada após mielografia se tornou um procedimento de rotina, mas é especialmente útil quando a mielografia não revela qualquer anormalidade ou fornece uma visualização insuficiente da área de interesse. A mielografia pode ser normal, por exemplo, quando existe uma protrusão discal situada lateralmente; nessas circunstâncias, uma TC contrastada pode revelar a lesão. A TC também é útil para a visualização mais completa da área acima ou abaixo em um bloqueio quase completo do espaço subaracnoide, fornecendo informação adicional em pacientes com tumores medulares.

A TC é útil, ainda, na definição da anatomia óssea da coluna vertebral. Essa técnica é realizada como rotina após um traumatismo, para excluir fraturas da coluna cervical em casos nos quais a lesão não pode ser excluída clinicamente. A TC pode mostrar estenose osteofítica de forames neurais ou do canal vertebral em pacientes com espondilose cervical, podendo também detectar estenose da coluna ou protrusões discais em pacientes com claudicação neurogênica. Em pacientes com déficits neurológicos, no entanto, a RM costuma ser preferida, pois fornece mais informação útil sobre o canal espinal, os forames neurais e a medula espinal.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

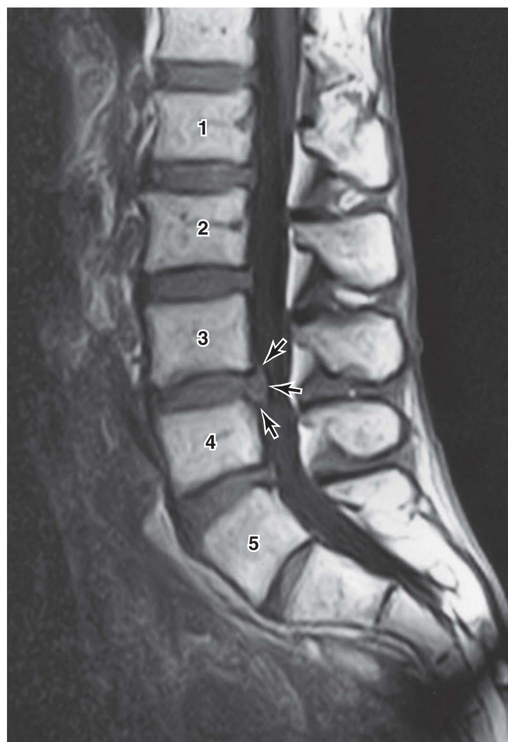
A RM vertebral é o melhor e mais simples método para visualização do canal vertebral e de seu conteúdo. Na maioria dos casos, a informação obtida previamente pela mielografia é obtida de modo mais simples pela RM da coluna vertebral. A representação por imagem do canal vertebral por meio da RM é direta e não invasiva.

A RM da coluna vertebral está indicada na avaliação urgente de pacientes com suspeita de compressão medular. Ela permite a diferenciação de lesões intramedulares sólidas e císticas. Na siringomielia, a RM é

o método de imagem preferido para a visualização da cavidade medular e a detecção de quaisquer anormalidades associadas na junção craniocervical. Anormalidades congênitas associadas com disrafismo vertebral também são facilmente visualizadas por meio de RM. Em pacientes com doença discal degenerativa, a RM é uma medida importante para detectar compressão medular ou de raízes nervosas (**Figura 2-5**). No entanto, achados anormais de RM na coluna lombar e cervical são comuns em indivíduos assintomáticos, especialmente na meia-idade ou após esse período; portanto, é preciso ter cuidado ao atribuir sintomas como dor nas costas a anormalidades anatômicas que podem ser coincidentes. Quando se suspeita de uma MAV, mas a RM nada revela, uma mielografia pode ser útil, contudo angiografia vertebral costuma ser feita sem a realização de mielografia.

ULTRASSONOGRAFIA

Na **ultrassonografia modo B**, os ecos refletidos de estruturas anatômicas são representados em uma tela osciloscópica em duas dimensões. A claridade resultante em cada ponto reflete a densidade da estrutura representada. A técnica tem sido usada para representação por imagem da artéria carótida e de sua bifurcação no pescoço, permitindo a avaliação da extensão de doença vascular extracraniana. O fluxo sanguíneo dentro de uma artéria não reflete o som e, consequentemente, o lúmen vascular aparece em preto. No entanto, a parede arterial pode ser observada, e lesões ateroscleróticas podem ser detectadas. Nota-se que, com estenose grave ou oclusão completa da artéria carótida interna, pode não ser possível visualizar a bifurcação da artéria carótida.



▲ **Figura 2-5** RM vertebral mostrando herniação discal no nível de L3-L4 (***setas***).

A velocidade do fluxo sanguíneo através de uma artéria pode ser medida pela **ultrassonografia Doppler**. As ondas sonoras dentro de determinada faixa de frequência são refletidas pelas hemácias, e a frequência do eco fornece um guia para a velocidade do fluxo. Qualquer desvio na frequência é proporcional à velocidade das hemácias e ao ângulo do feixe de ondas sonoras. Quando existe uma estenose do lúmen arterial, a velocidade do fluxo aumenta; consequentemente, frequências aumentadas são registradas pela ultrassonografia Doppler. A análise espectral de frequências Doppler também é usada para avaliar o estado anatômico da artéria carótida.

Estudos de **Doppler transcraniano** podem ser usados para detectar lesões arteriais intracranianas ou vasoespasmo (p. ex., após hemorragia subaracnóidea) e para avaliar as consequências hemodinâmicas de doença extracraniana das artérias carótidas.

Instrumentos **Duplex** fazem uma combinação da imagem modo B com a ultrassonografia Doppler e, assim, fornecem informação simultânea sobre a estrutura e a hemodinâmica da circulação em um formato codificado por cores. A técnica costuma ser usada para avaliar pacientes com suspeita de lesões ateromatosas da artéria carótida no pescoço, para determinar se a endarterectomia está ou não indicada. Dependendo da qualidade do estudo, pode ser necessária a realização de uma ATC para confirmar a extensão e a gravidade da doença.

BIÓPSIAS

BIÓPSIA CEREBRAL

A biópsia de tecido cerebral pode ser útil em certos casos, quando métodos menos invasivos, como os exames por imagem, não fornecem um diagnóstico. As lesões cerebrais mais passíveis de biópsia são aquelas que podem ser localizadas por estudos de imagem; estão situadas superficialmente em locais cirurgicamente acessíveis, e não envolvem regiões cerebrais críticas como tronco cerebral ou áreas corticais cerebrais envolvidas na função motora ou da linguagem. Os distúrbios cerebrais que podem ser diagnosticados por meio de biópsia incluem tumores cerebrais primários e metastáticos, condições inflamatórias como vasculite ou sarcoidose, distúrbios infecciosos como

abscesso cerebral, e certas doenças degenerativas como a doença de Creutzfeldt-Jakob, apesar de a RM ter substituído amplamente a biópsia no diagnóstico desse distúrbio.

BIÓPSIA MUSCULAR

O exame histopatológico de um espécime de biópsia de um músculo fraco pode indicar se a fraqueza subjacente é de origem neurogênica ou miopática. Nos distúrbios neurogênicos, as fibras atrofiadas ocorrem em grupos, com grupos adjacentes de grandes fibras não envolvidas. Nas miopatias, a atrofia ocorre em um padrão aleatório; os núcleos das células musculares podem estar situados centralmente, mais do que em sua localização periférica normal; fibrose ou infiltração gordurosa também podem ser observadas. O exame de um espécime de biópsia muscular também pode permitir o reconhecimento e o tratamento de certas doenças inflamatórias musculares, como a polimiosite.

Em alguns pacientes com suspeita de miopatia, embora os achados eletromiográficos sejam normais, o exame de um espécime de biópsia muscular revela a natureza do distúrbio subjacente. Ao contrário, anormalidades eletromiográficas sugestivas de miopatia eventualmente são encontradas em pacientes nos quais os estudos histológicos ou histoquímicos tenham falhado no estabelecimento da miopatia. As duas abordagens são complementares.

BIÓPSIA DE NERVO

Não é necessário fazer uma biópsia de nervo para estabelecer o diagnóstico de neuropatia periférica. No entanto, a natureza de qualquer anormalidade neuropatológica pode ser importante para sugerir qual é o distúrbio subjacente que afeta nervos periféricos. Particularmente, podem ser encontradas evidências de doença metabólica de armazenamento (p. ex., doença de Fabry, doença de Tangier), infecção (p. ex., hanseníase), alteração inflamatória, vasculite ou envolvimento neoplásico. No entanto, os achados nem sempre têm relevância diagnóstica, e a biópsia de nervo em si pode ser realizada somente em nervos acessíveis. Ela raramente é realizada em mais de uma única ocasião.

BIÓPSIA ARTERIAL

Em pacientes com suspeita de arterite de células gigantes, a biópsia de artéria temporal pode ajudar a confirmar o diagnóstico, mas as anormalidades patológicas em geral têm uma distribuição desigual. Portanto, um resultado normal não deve excluir o diagnóstico ou levar à interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

Punção lombar

Armon C, Evans RW. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Addendum to assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65:510-512.

Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. *Clin Anat*. 2004;17:544-553.

Cruickshank A, Auld P, Beetham R, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:238-244.

Fishman RA. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1992.

van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol*. 2002;249:129-137.

Vavricka SR, Walter RB, Irani S, Halter J, Schanz U. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol*. 2003;82:570-573.

Exames eletrofisiológicos

Aminoff MJ. *Electromyography in Clinical Practice: Clinical and Electrodiagnostic Aspects of Neuromuscular Disease*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1998.

Aminoff MJ, ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 6th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2012.

Deletis V, Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:248-264.

Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1030-1035.

Toleikis JR; American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2005; 19:241-258.

Weinzierl MR, Reinacher P, Gilsbach JM, Rohde V. Combined motor and somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring: intra- and postoperative data in a series of 69 operations. *Neurosurg Rev*. 2007;30:109-116.

Zwarts MJ, Stegeman DF. Multichannel surface EMG: basic aspects and clinical utility. *Muscle Nerve*. 2003;28:1-17.

Exames de imagem craniana e espinal e exames arteriográficos

Biggs KL, Moore WS. Current trends in managing carotid artery disease. *Surg Clin North Am*. 2007;87:995-1016.

Bowen BC. MR angiography versus CT angiography in the evaluation of neurovascular disease. *Radiology*. 2007;245:357-360.

Butcher K, Parsons M, Allport L, et al; EPITHET Investigators. Rapid assessment of perfusion-diffusion mismatch. *Stroke*. 2008;39:75-81.
Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:34-42.
Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009;361:849-857.
Fischbein NJ. *Teaching Atlas of Brain Imaging*. New York, NY: Thieme; 2000.
Gilman S. Imaging the brain. *N Engl J Med*. 1998;338:812-820, 889-896.
Hirai T, Korogi Y, Ono K, et al. Prospective evaluation of suspected stenoocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:93-101.
Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331:69-73.
Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol*. 2010;33:62-66.
Kim EY, Ryoo JW, Roh HG, et al. Reversed discrepancy between CT and diffusion-weighted MR imaging in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1990-1995.
Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol*. 2000;47:559-570.
Schellinger PD, Richter G, Kohrmann M, Dorfler A. Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. Techniques and clinical applications. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(suppl 1):16-23.
Silvennoinen HM, Ikonen S, Soinne L, Railo M, Valanne L. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:97-103.
Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006;26(suppl 1):S75-S95.
Summers PE, Jarosz JM, Markus H. MR angiography in cerebrovascular disease. *Clin Radiol*. 2001;56:437-456.
Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39:870-877.
van Laar PJ, van der Grond J, Mali WP, Hendrikse J. Magnetic resonance evaluation of the cerebral circulation in obstructive arterial disease. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:297-306.

Tomografia por emissão de pósitrons

Feigin A, Kaplitt MG, Tang C, et al. Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:19559-19564.
Newberg AB, Alavi A. The role of PET imaging in the management of patients with central nervous system disorders. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:49-65.

Espectroscopia por ressonância magnética

Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet Neurol*. 2007;6:711-724.
Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*. 2007;318:980-985.
Scott DL, Kingsley GH. Use of imaging to assess patients with muscle disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:678-683.
Tartaglia MC, Arnold DL. The role of MRS and fMRI in multiple sclerosis. *Adv Neurol*. 2006;98:185-202.
Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin*. 2007;25:947-973.

Imagem funcional

Matthews PM, Honey GD, Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:732-744.
Owen AM, Coleman MR. Functional neuroimaging of the vegetative state. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:235-243.
Sperling R. Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1097:146-155.
van Eimeren T, Siebner HR. An update on functional neuroimaging of parkinsonism and dystonia. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:412-419.
Zivadinov R. Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology*. 2007; 68 (suppl 3):S72-S82.

Ultrassonografia

de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:280-288.
Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007;38:1470-1475.
Norris JW, Halliday A. Is ultrasound sufficient for vascular imaging prior to carotid endarterectomy? *Stroke*. 2004;35:370-371.
U-King-Im JM, Hollingworth W, Trivedi RA, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies prior to carotid endarterectomy. *Ann Neurol*. 2005;58:506-515.

Biópsia

Lacomis D. Clinical utility of peripheral nerve biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:41-47.
Schuette AJ, Taub JS, Hadjipanayis CG, Olson JJ. Open biopsy in patients with acute progressive neurologic decline and absence of mass lesion. *Neurology*. 2010;75:419-424.

Coma

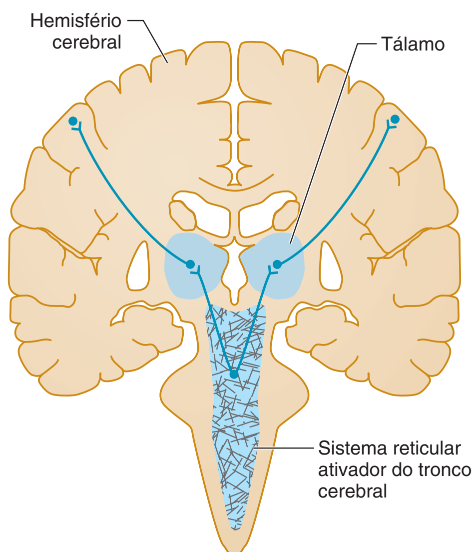
3

O coma é um estado semelhante ao sono, durante o qual os pacientes não respondem adequadamente ao meio ambiente e do qual não conseguem despertar. Os olhos estão fechados e não abrem espontaneamente. Os pacientes não falam, e não existe propósito nos movimentos da face ou dos membros. A estimulação verbal não produz resposta. A estimulação dolorosa pode não produzir resposta ou pode gerar movimentos reflexos sem propósito, mediados por vias medulares ou do tronco cerebral.

O coma resulta de um distúrbio da função do **sistema reticular ativador do tronco cerebral** acima da metade da ponte ou **de ambos os hemisférios cerebrais** (**Figura 3-1**), uma vez que são estas regiões cerebrais que mantêm a consciência.

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

A abordagem ao diagnóstico do paciente comatoso consiste, inicialmente, das medidas emergenciais para estabilizar o paciente e tratar distúrbios que possam ocasionar risco à vida, seguidas de esforços para estabelecer um diagnóstico etiológico.



▲ **Figura 3-1** Base anatômica do coma. A consciência é mantida pelo funcionamento normal do sistema reticular ativador do tronco cerebral acima da ponte e suas projeções bilaterais para o tálamo e os hemisférios cerebrais. O coma resulta de lesões que afetam o sistema reticular ativador ou ambos os hemisférios.

TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA

Como resumido na **Tabela 3-1**, o tratamento de emergência do paciente comatoso inclui os passos a seguir:

1. Garantia de permeabilidade da via aérea. Isso é feito por uma rápida inspeção visual e determinação dos sinais vitais. Se a **via aérea** estiver obstruída, a obstrução deve ser removida, e o paciente, intubado. Se houver evidência de traumatismo que possa ter afetado a coluna cervical, no entanto, o pescoço não deve ser movido até que a estabilidade tenha sido estabelecida por meio de raios X da coluna cervical. Na presença de uma instabilidade da coluna e havendo necessidade de intubação, deve ser feita uma traqueostomia. A adequação da **ventilação** pode ser estabelecida pela ausência de cianose, por uma frequência respiratória superior a 8/min, pela presença de sons respiratórios à ausculta torácica, e pelos resultados da gasometria arterial e dos exames do pH (ver adiante). Se qualquer um desses parâmetros sugerir uma ventilação inadequada, o paciente deve ser ventilado mecanicamente. As determinações do pulso e da pressão arterial fornecem uma rápida avaliação do estado **circulatório**. Um distúrbio circulatório deve ser tratado com reposição de líquidos por via intravenosa e com fármacos vasopressores e antiarrítmicos, como indicado.
2. Inserção de um cateter intravenoso e coleta de sangue para exames laboratoriais. Estes devem incluir determinação da glicemia e dos eletrólitos do soro, testes de função hepática e renal, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina e um hemograma completo. Tubos extras de sangue também devem ser coletados para exames adicionais que possam ser úteis em certos casos, como pesquisa de drogas, e para testes que se tornam necessários como procedimentos de avaliação diagnóstica.
3. Início de infusão intravenosa e administração de dextrose, tiamina e naloxona. Todos os pacientes comatosos devem receber 25 g de **dextrose** por via intravenosa, em geral como 50 mL de uma solução de dextrose a 50%, para o tratamento de um possível coma hipoglicêmico. Como a administração isolada de dextrose pode precipitar ou

Tabela 3-1 Tratamento de emergência do paciente comatoso

Imediatamente	A seguir	Mais tarde
Garantir adequação da via aérea, ventilação e circulação	Na presença de sinais meníngeos (Figura 1-5), realizar uma PL para excluir meningite; obter uma história, se possível	EEG
Coletar sangue para glicemia, eletrólitos, testes de função hepática e renal, TP, TTP e hemograma	Realizar um exame físico geral e neurológico detalhado	Corrigir hiper ou hipotermia
Posicionar o acesso IV e administrar 25 g de dextrose, 100 mg de tiamina e 0,4 a 1,2 mg de naloxona IV	Solicitar uma TC do crânio se a história ou os achados sugerirem lesão estrutural ou hemorragia subaracnóidea	Corrigir anormalidades acidobásicas e eletrolíticas graves
Coletar sangue para determinações da gasometria arterial		Solicitar radiografias de tórax
Tratar as convulsões (ver Capítulo 12)		Solicitar estudos toxicológicos de sangue e urina; EEG

Abreviações: PL, punção lombar; IV, intravenoso; TP, tempo de protrombina; TTP, tempo de tromboplastina parcial.

piorar uma encefalopatia de Wernicke (ver Capítulo 4) em pacientes tiamina-deficientes, todos os pacientes comatosos também devem receber 100 mg de **tiamina** por via intravenosa. Para o tratamento de uma possível *overdose* de opioides, também deve ser administrado rotineiramente em pacientes comatosos o antagonista de opioides **naloxona**, na dosagem de 0,4 a 1,2 mg por via intravenosa. O antagonista de benzodiazepínicos **flumazenil**, 1 a 10 mg por via intravenosa, pode ser útil quando uma *overdose* de benzodiazepínicos contribui com o coma. No entanto, ele não deve ser usado em pacientes com uma história de convulsões, abuso crônico de benzodiazepínicos ou suspeita de ingestão concomitante de antidepressivos tri ou tetracíclicos. Quando o eletrocardiograma (ECG) mostrar taquicardia sinusal a uma taxa de > 130/min, intervalo QTc > 0,5 segundo e uma duração de QRS > 0,1 segundo, deve-se suspeitar de *overdose* de antidepressivos.

4. Coleta de sangue arterial para gasometria e determinações do pH. Além de auxiliar na avaliação do estado ventilatório, esses exames podem fornecer pistas sobre as causas metabólicas do coma (**Tabela 3-2**).
5. Início de tratamento para crises convulsivas, se presentes. Crises convulsivas persistentes ou recorrentes em um paciente comatoso devem ser consideradas como representantes de *status* epiléptico, devendo ser tratadas de acordo, como descrito no Capítulo 12 (ver Tabela 12-6).

Tabela 3-2 Coma metabólico: diagnóstico diferencial por anormalidades acidobásicas

Acidose respiratória
Intoxicação por sedativos
Encefalopatia pulmonar
Alcalose respiratória
Encefalopatia hepática
Intoxicação por salicilatos
Sepse
Acidose metabólica
Cetoacidose diabética
Encefalopatia urêmica
Acidose láctica
Intoxicação por paraldeído
Intoxicação por metanol
Intoxicação por etilenoglicol
Intoxicação por isoniazida
Intoxicação por salicilato
Sepse (terminal)
Alcalose metabólica
Coma é incomum

Adaptada de Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3rd ed. Vol 19: *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia, PA: Davis; 1980.

Depois que essas medidas tiverem sido tomadas, deve ser obtida a história (quando disponível) e devem ser feitos os exames físico e neurológico.

HISTÓRIA E EXAME

HISTÓRIA

O aspecto crucial da história é o tempo durante o qual o coma se desenvolve. Na ausência de detalhes precisos sobre o início, a informação de quando o paciente foi visto pela última vez em um estado aparentemente normal pode ajudar no estabelecimento da temporalidade e da evolução do processo patológico.

1. Um **início súbito** do coma sugere uma origem vascular, especialmente acidente vascular de tronco cerebral ou hemorragia subaracnóidea.
2. A **rápida progressão** de sinais hemisféricos, como hemiparesia, déficit hemissensorial ou afasia, chegando ao coma em questão de minutos a horas, é característica de hemorragia intracerebral.
3. Uma **evolução mais subaguda** levando ao coma (alguns dias a uma semana ou mais), é observada em tumores, abscessos ou hematoma subdural crônico.
4. Um coma precedido por **estado confusional ou agitação e *delirium***, sem sinais ou sintomas de lateralização, provavelmente é decorrente de distúrbio metabólico ou infecção (meningite ou encefalite).

EXAME FÍSICO GERAL

Sinais de traumatismo

1. A inspeção da cabeça pode revelar sinais de **fratura basilar de crânio**, incluindo o que segue:

A. **Olhos de guaxinim** – equimoses periorbitais (ver Figura 1-4).
B. **Sinal de Battle** – edema e descoloração sobre o osso mastoide, atrás da orelha (ver Figura 1-4).
C. **Hemotímpano** – sangue atrás da membrana timpânica.
D. **Rinorreia ou otorreia de líquido cerebrospinal (LCS)** – vazamento de LCS pelo nariz ou orelha. A rinorreia de LCS deve ser distinguida de outras causas de rinorreia, como a rinite alérgica. A concentração de glicose não diferencia de modo confiável LCS de muco nasal, mas a beta-2 transferrina é exclusiva do LCS, e sua presença documenta a fonte de líquido cerebrospinal da rinorreia.

2. A palpação da cabeça pode demonstrar uma fratura de crânio com depressão ou edema de tecidos moles no local do traumatismo.

Pressão arterial

Uma pressão arterial elevada em um paciente comatoso pode refletir hipertensão de longa data, que predispõe à hemorragia intracerebral ou ao acidente vascular. Na rara condição de uma encefalopatia hipertensiva, a pressão arterial situa-se acima de 250/150 mmHg em pacientes cronicamente hipertensos; ela pode ser mais baixa em crianças ou após elevação aguda da pressão arterial em pacientes previamente normotensos (p. ex., na insuficiência renal aguda). Pressão arterial elevada também pode ser uma consequência do processo que causa o coma, como na hemorragia intracerebral ou na hemorragia subaracnóidea ou, raramente, no acidente vascular de tronco cerebral.

Temperatura

A hipotermia ocorre no coma causado por intoxicação por etanol ou sedativos, hipoglicemia, encefalopatia de Wernicke, encefalopatia hepática e mixedema. Coma com hipertermia é observado em choque de calor, *status* epiléptico, hipertermia maligna relacionada com anestésicos inalatórios, intoxicação por drogas anticolinérgicas, hemorragia pontina e certas lesões hipotalâmicas.

Sinais de irritação meníngea

Sinais de irritação meníngea (p. ex., rigidez de nuca ou sinal de Brudzinski [ver Figura 1-5]) podem ser extremamente úteis para o pronto diagnóstico de meningite ou hemorragia subaracnóidea, mas esses sinais são perdidos no coma profundo, de modo que sua ausência não exclui essas condições.

Fundo de olho

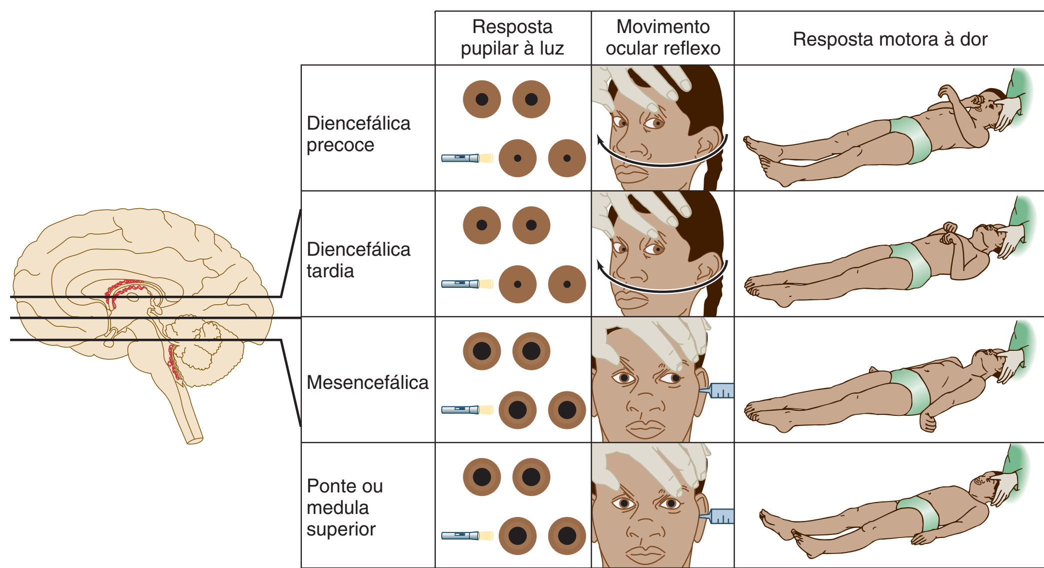
O exame de fundo de olho pode revelar papiledema ou hemorragias retinianas, compatíveis com hipertensão crônica ou aguda, ou uma elevação na pressão intracraniana (Figura 1-11). Hemorragias sub-hialoides em um adulto sugerem fortemente uma hemorragia subaracnóidea (Figura 6-3).

EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico é essencial para o diagnóstico etiológico no paciente comatoso. O tamanho e a reatividade pupilar, os movimentos reflexos do olho (reflexo oculocefálico e oculovestibular) e a resposta motora à dor devem ser detalhadamente avaliados (**Figura 3-2**).

Pupilas

1. **Pupilas normais –** pupilas normais têm um diâmetro de 3 a 4 mm (mas são maiores em crianças e menores em idosos) e apresentam tamanho iguais; elas se contraem rápida e simetricamente em resposta à luz. Pupilas normalmente reativas em um paciente comatoso são características de uma causa metabólica.
2. **Pupilas talâmicas –** pupilas levemente menores (~2 mm) e reativas estão presentes nos estágios iniciais de compressão talâmica por lesões de massa, talvez decorrentes da interrupção das vias simpáticas descendentes.
3. **Pupilas fixas, dilatadas –** pupilas com mais de 7 mm de diâmetro e fixas (não reativas à luz) geralmente resultam de compressão do nervo oculomotor (III) (e das fibras simpáticas associadas, fibras do nervo dilatador da pupila) em qualquer lugar ao longo de seu trajeto, partindo do mesencéfalo até a órbita, mas também são observadas na intoxicação por fármacos anticolinérgicos ou simpatomiméticos. A causa mais comum de uma pupila fixa dilatada em um paciente comatoso é a herniação transtentorial do lobo frontal medial em decorrência de uma massa supratentorial.
4. **Pupilas fixas, de tamanho médio –** pupilas fixas de aproximadamente 5 mm de diâmetro resultam de uma lesão do tronco cerebral no nível mesencefálico, que interrompe as fibras nervosas simpáticas, dilatadoras da pupila, e as fibras nervosas parassimpáticas, constritoras da pupila.
5. **Pupilas puntiformes –** pupilas puntiformes (1 a 1,5 mm de diâmetro) em um paciente comatoso geralmente indicam *overdose* de opioides ou, menos comumente, uma lesão estrutural focal na ponte. Essas causas podem ser distinguidas pela administração de naloxona (ver anteriormente) ou em defeitos associados nos movimentos oculares horizontais que costumam acompanhar lesões pontinas. Pupilas puntiformes podem parecer não reativas à luz, exceto quando observadas por meio de uma lente de aumento. Elas também podem ser causadas pelo envenenamento com organofosforados, pelo uso de colírios mióticos ou por neurossífilis (pupilas de Argyll Robertson).
6. **Pupilas assimétricas –** assimetria do tamanho pupilar (anisocoria) com uma diferença de 1 mm ou menos no diâmetro é um achado normal que ocorre em 20% da população. Nessa anisocoria fisiológica, as pupilas se contraem em uma extensão similar em resposta à luz, e os movimentos extraoculares não estão prejudicados. Em contraste, uma pupila que se contrai menos rapidamente ou em menor extensão que sua equivalente contralateral indica uma lesão estrutural afetando o mesencéfalo, o nervo oculomotor ou o olho.



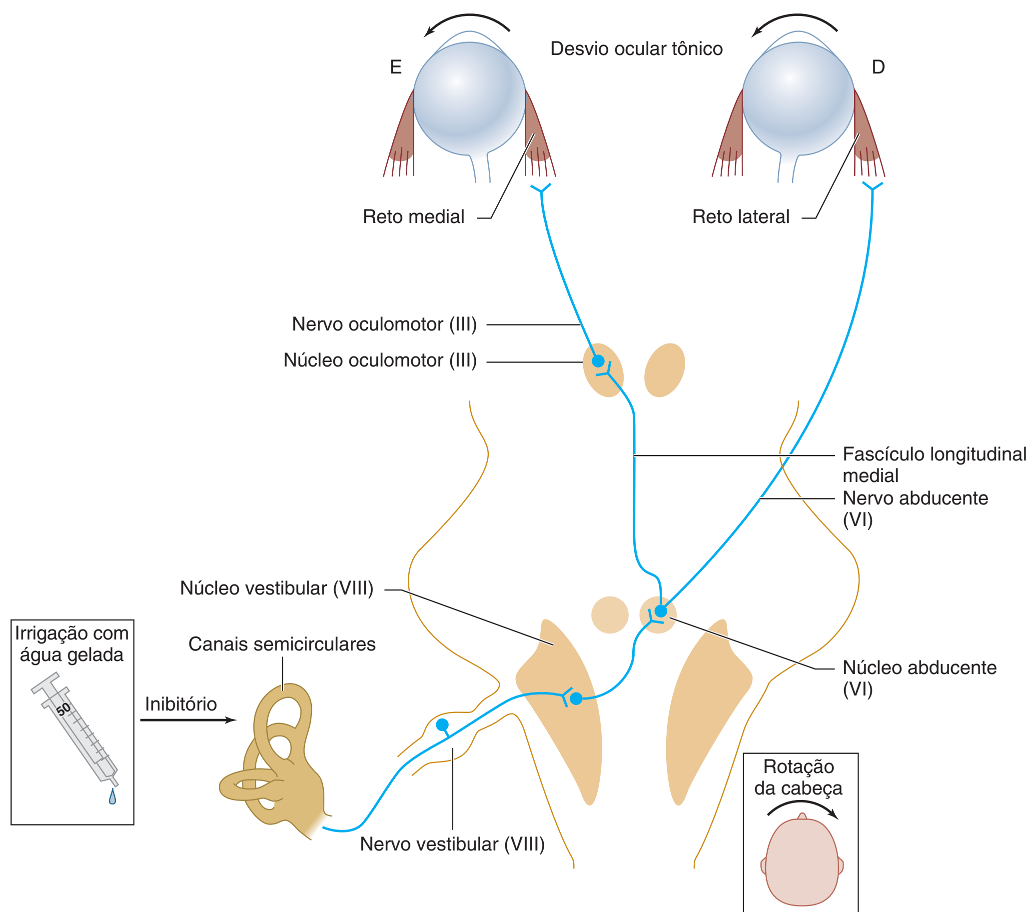
▲ **Figura 3-2** Sinais neurológicos no coma com herniação transtentorial para baixo. Na fase **diencefálica precoce**, as pupilas são pequenas (cerca de 2 mm de diâmetro) e reativas, os movimentos oculares reflexos estão intactos, e a resposta à dor é proposital e semiproposital (localização) e frequentemente assimétrica. A fase **diencefálica tardia** está associada a achados similares, exceto para a estimulação dolorosa, que resulta em uma postura decorticada (flexora), que também pode ser assimétrica. Com o envolvimento **mesencefálico**, as pupilas tornam-se fixas e têm tamanho médio (cerca de 5 mm de diâmetro), a adução reflexa dos olhos está prejudicada, e a dor provoca uma postura descerebrada (extensora). A progressão para envolvimento da **ponte ou medula** também leva a pupilas fixas, de tamanho médio, mas estas são acompanhadas de perda do reflexo de abdução, assim como de adução dos olhos, e não há resposta motora ou há somente flexão da perna à estimulação dolorosa. Nota-se que, embora a lesão restrita à ponte produza pupilas puntiformes como resultado da destruição de vias simpáticas descendentes (dilatadoras pupilares), a herniação para baixo até o nível pontino está associada com pupilas de tamanho médio. Isso ocorre porque a herniação também interrompe fibras parassimpáticas (constritoras pupilares) no nervo oculomotor (III).

Movimentos oculares

1. **Vias testadas –** As vias neuronais examinadas durante o exame dos movimentos oculares iniciam na junção pontomedular (nervo vestibular [VIII] e núcleo vestibular), fazem sinapse na ponte caudal (centro do olhar horizontal e nervo abducente [VI] e núcleo abducente), ascendem através da região central do sistema reticular ativador do tronco cerebral (fascículo longitudinal medial) e chegam ao mesencéfalo contralateral (oculomotor [III] e núcleo oculomotor) (**Figura 3-3**).
2. **Métodos de teste –** No paciente comatoso, os movimentos oculares são testados por meio de estimulação do sistema vestibular (canais semicirculares da orelha média) pela rotação passiva da cabeça (**reflexo oculocefálico** ou **manobra dos olhos de boneca**), ou pelo uso de estímulo mais forte por irrigação da membrana timpânica com água gelada (**reflexo oculovestibular** ou teste calórico com água fria) (Figura 3-3).

   A **manobra dos olhos de boneca** (**oculocefálica**) é realizada pela rotação horizontal da cabeça, para provocar movimentos oculares horizontais, e pela rotação vertical, para provocar movimentos verticais. Os olhos devem se mover na direção oposta da rotação da cabeça. No entanto, isso pode ser um estímulo inadequado para induzir os movimentos oculares, e o reflexo pode ser suprimido em pacientes conscientes.

   A estimulação **calórica com água fria** (**oculovestibular**) é um estímulo mais potente, realizado por meio da irrigação da membrana timpânica com água gelada. O exame otoscópico sempre deve ser feito antes dessa manobra, pois ela é contraindicada quando a membrana timpânica está perfurada. Em pacientes conscientes, a irrigação unilateral com água fria produz nistagmo, com a fase rápida se afastando do lado irrigado. Em pacientes comatosos com função de tronco cerebral intacta, a irrigação unilateral com água gelada resulta em desvio tônico dos olhos em direção ao lado irrigado. A irrigação bilateral com água gelada causa desvio tônico para baixo, enquanto a estimulação bilateral com água quente (44°C) induz um desvio tônico para cima. Ausência ou distúrbio da resposta à estimulação calórica



▲ **Figura 3-3** Vias do tronco cerebral que medeiam os movimentos oculares reflexos conjugados horizontais. Em um paciente comatoso com função de tronco cerebral intacta, a irrigação da membrana timpânica com água gelada inibe as vias vestíbulo-oculares apresentadas, resultando em um desvio tônico de ambos os olhos em direção ao lado irrigado; a rotação da cabeça causa um desvio ocular para longe da direção da rotação.

com grandes volumes (p. ex., 50 mL) de água gelada indica doença vestibular periférica, uma lesão estrutural envolvendo a fossa posterior (cerebelo ou tronco cerebral), ou intoxicação por sedativos.

3. **Movimentos normais** – Um paciente comatoso com função de tronco cerebral intacta apresenta movimentos oculares conjugados horizontais completos, que ocorrem espontaneamente (como "movimentos oculares espontâneos") ou durante a manobra dos olhos de boneca, assim como desvio tônico conjugado de ambos os olhos em direção à irrigação com água gelada durante o teste calórico com água fria. Movimentos oculares horizontais completos em um paciente comatoso excluem lesão estrutural no tronco cerebral como causa do coma, sugerindo uma causa não estrutural (p. ex., metabólica) ou, menos comumente, lesões hemisféricas bilaterais.

4. **Movimentos anormais**
   a. Com lesões afetando o nervo oculomotor (III) ou o núcleo oculomotor, como lesões de massa hemisféricas, causando herniação transtentorial para baixo (Figura 3-2), o teste calórico com água fria não produz adução do olho ipsilateral, enquanto o olho contralateral abduz normalmente.
   b. Irresponsividade completa ao teste calórico com água fria em um paciente comatoso indica lesão estrutural do tronco cerebral afetando a ponte ou distúrbio metabólico afetando, preferencialmente, o tronco cerebral, como intoxicação por sedativos.
   c. Desvio para baixo de um ou de ambos os olhos em resposta a um teste calórico unilateral com água fria também sugere intoxicação por sedativos.

Resposta motora à dor

A resposta motora à dor é avaliada aplicando-se uma pressão forte sobre a borda supraorbital, o esterno ou os leitos ungueais. A resposta a tais estímulos pode indicar se a condição causando o coma afeta o cérebro simetricamente (típico de distúrbios metabólicos e difusos) ou assimetricamente (como nas lesões estruturais unilaterais). A resposta motora à dor também pode ajudar a localizar o nível anatômico da disfunção cerebral, ou fornece uma indicação da profundidade do coma.

1. Com disfunção cerebral de gravidade moderada, os pacientes podem localizar estímulos nocivos alcançando o local da estimulação. Embora possa ser difícil distinguir tais respostas localizadoras "semipropositais" das respostas reflexas descritas mais adiante, os movimentos de abdução do membro quase nunca representam reflexos.
2. Uma resposta **decorticada** à dor (flexão do braço junto ao cotovelo, adução do ombro e extensão da perna e do tornozelo) está classicamente associada com lesões que envolvem o tálamo diretamente ou grandes massas hemisféricas que comprimem o tálamo a partir de cima.
3. Uma resposta **descerebrada** (extensão junto ao cotovelo, rotação interna do ombro e do antebraço e extensão da perna) tende a ocorrer quando a disfunção cerebral desce até o nível do mesencéfalo. Assim, a postura descerebrada em geral indica disfunção cerebral mais grave do que a postura de decorticação, embora nenhuma resposta localize precisamente o local da disfunção.
4. Uma postura simétrica bilateral pode ser observada em distúrbios estruturais e metabólicos.
5. Uma postura unilateral ou assimétrica sugere doença estrutural no hemisférico contralateral ou no tronco cerebral.
6. Em pacientes com lesões pontinas e medulares, em geral não há resposta à dor, mas ocasionalmente nota-se algum grau de flexão no joelho (um reflexo espinal).

Escala de coma de Glasgow

A pupila, o movimento ocular e as respostas motoras descritos anteriormente são, às vezes, traduzidos em uma escala numérica, de modo que as alterações observadas no exame (e, portanto, na pontuação numérica) possam ser mais facilmente notadas ao longo do tempo e comparadas entre examinadores diferentes (**Tabela 3-3**).

Tabela 3-3 Escala de coma de Glasgow

Pontuação	Abertura dos olhos	Resposta verbal	Resposta motora
1	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
2	À dor	Vocal, mas não verbal	Extensão
3	À voz	Verbal, mas sem conversação	Flexão
4	Espontânea	Conversação, mas desorientada	Retirada da dor
5	–	Orientada	Localiza a dor
6	–	–	Obedece a comandos

Adaptada de Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.

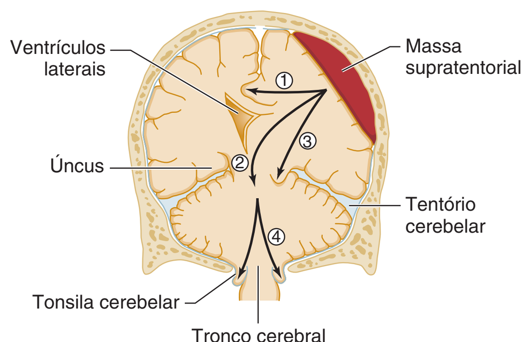
AVALIAÇÃO FISIOPATOLÓGICA

O passo mais importante na avaliação de um paciente comatoso é decidir se a causa é uma lesão cerebral estrutural (para a qual pode ser necessária uma intervenção neurocirúrgica de emergência) ou um distúrbio difuso causado por um distúrbio metabólico, meningite ou convulsões (para os quais pode ser necessário um tratamento medicamentoso imediato).

Lesões estruturais supratentoriais

Quando o coma é o resultado de uma lesão em massa supratentorial, a história e os achados físicos da evolução costumam apontar para a disfunção de um dos hemisférios cerebrais. Os sinais e sintomas incluem hemiparesia contralateral, perda hemissensorial contralateral, afasia (quando dominante, geralmente lesões do hemisfério esquerdo) e agnosia (indiferença ou negação do déficit, com lesão do hemisfério não dominante).

Com a expansão da massa (comumente associada a edema), o paciente se torna cada vez mais letárgico em decorrência da compressão do hemisfério contralateral ou do tálamo. O estupor progride para o coma, mas os achados do exame com frequência permanecem assimétricos. Com a progressão rostrocaudal (para baixo) da lesão cerebral, o tálamo, o mesencéfalo, a ponte e a medula são sequencialmente envolvidos, e o exame neurológico revela disfunção em níveis anatômicos cada vez mais baixos (Figura 3-2). Esse padrão segmentar de envolvimento apoia fortemente o diagnóstico de uma massa supratentorial, com herniação transtentorial para baixo (**Figura 3-4**), enfatizando a necessidade de uma intervenção cirúrgica. Quando o nível mesencefálico está completamente comprometido (pupilas de tamanho médio, não reativas), as chances de sobrevivência sem distúrbios neurológicos graves diminuem rapidamente, em especial nos adultos. Quando a disfunção atinge



▲ **Figura 3-4** Base anatômica das síndromes de herniação. Uma lesão de massa em expansão pode deslocar o tecido cerebral para dentro de um compartimento craniano adjacente, resultando em (**1**) herniação do cíngulo abaixo da foice, (**2**) herniação transtentorial para baixo (central), (**3**) herniação uncal sobre a borda do tentório ou (**4**) herniação tonsilar cerebral para dentro do forame magno. Coma e, finalmente, óbito resultam quando (2), (3) ou (4) produzem compressão de tronco cerebral.

o nível pontino (pupilas não reativas e ausência de movimentos oculares horizontais), o resultado fatal é inevitável.

Lesões de massa supratentoriais podem causar herniação da porção média do lobo temporal (Figura 3-4). Isso exerce pressão direta sobre o tronco cerebral superior, produzindo sinais de compressão do nervo oculomotor (III) e do tronco cerebral, como dilatação pupilar ipsilateral e distúrbio da adução do olho (**síndrome uncal**), que podem preceder a perda da consciência. A descompressão neurocirúrgica deve ocorrer precocemente na evolução do envolvimento do nervo oculomotor (III), para que ocorra a recuperação funcional.

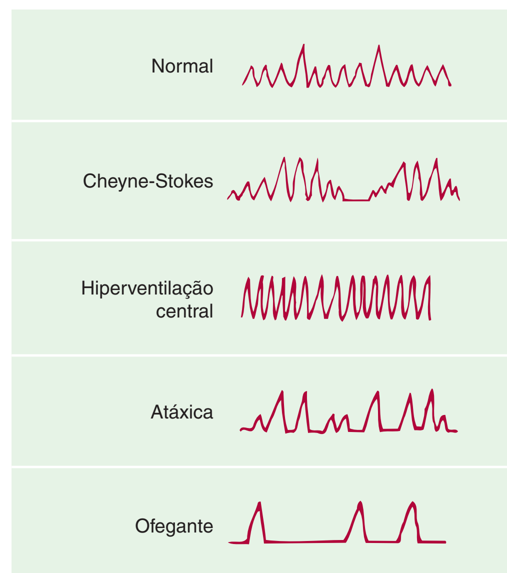
Lesões estruturais infratentoriais

Coma de início súbito com sinais focais de disfunção do tronco cerebral sugere fortemente uma lesão estrutural infratentorial. Função pupilar anormal e movimentos oculares anormais são os achados mais sugestivos de uma lesão estrutural infratentorial, especialmente se essas anormalidades forem assimétricas. Lesões mesencefálicas causam a perda da função pupilar: as pupilas têm tamanho médio (cerca de 5 mm de diâmetro) e não reagem à luz. Hemorragia pontina, infarto pontino ou compressão da ponte por hemorragia ou infarto cerebelar adjacente produzem pupilas puntiformes. As lesões do tronco cerebral também podem estar associadas com desvio conjugado do olhar para longe do local da lesão (e em direção da hemiparesia) (Figura 7-17) ou com movimentos oculares não conjugados, como a oftalmoplegia internuclear (distúrbio seletivo da adução ocular). Respostas motoras geralmente não são úteis na distinção de lesões infratentoriais e supratentoriais. Os padrões ventilatórios associados com lesões infratentoriais são anormais, mas variáveis, podendo ser atáxicos ou ofegantes (**Figura 3-5**). Como a síndrome de herniação transtentorial de uma massa supratentorial completamente desenvolvida se caracteriza por disfunção extensa do tronco cerebral, sua diferenciação de um processo infratentorial primário pode ser impossível, exceto pela história.

Encefalopatias difusas

Encefalopatias difusas que resultam em coma (algumas vezes denominado coma metabólico) incluem não somente distúrbios metabólicos, como a hipoglicemia e a intoxicação por drogas, mas também outros processos que afetam o cérebro difusamente, como meningite, hemorragia subaracnóidea e convulsões.

A apresentação clínica da encefalopatia difusa é diferente daquela produzida por uma lesão de massa. Em geral, não existem sinais focais, como hemiparesia, perda hemissensorial ou afasia, e – exceto em alguns casos de hemorragia subaracnóidea – a consciência é perdida somente gradualmente, em geral após um período de sonolência progressiva ou *delirium* agitado.



▲ **Figura 3-5** Padrões ventilatórios no coma. A respiração de Cheyne-Stokes e a hiperventilação central são observadas nos distúrbios metabólicos e nas lesões estruturais de vários locais no cérebro. Por isso, elas não são úteis para a localização anatômica de distúrbios que produzem coma. Padrões ventilatórios atáxicos e ofegantes são mais comumente observados nas lesões pontomedulares.

Um exame neurológico simétrico é a regra, embora a hipoglicemia, a hiperglicemia hiperosmolar não cetótica e a encefalopatia hepática possam ser eventualmente acompanhadas de sinais focais, como a hemiparesia, que podem passar de um lado para o outro. Asterixe, mioclonias e tremor precedendo o coma são indícios importantes que sugerem doença metabólica. Uma postura decorticada ou descerebrada simétrica pode ser observada no coma hepático, urêmico, anóxico, hipoglicêmico ou induzido por sedativos.

Pupilas reativas na presença de distúrbios de outras funções de tronco cerebral são características da encefalopatia metabólica. Embora o coma com reação pupilar intacta também possa ser observado na fase precoce da herniação transtentorial (Figura 3-2), isso está associado com achados neurológicos assimétricos, como hemiparesia. Algumas poucas causas metabólicas de coma também podem prejudicar os reflexos pupilares à luz, incluindo *overdose* maciça de barbitúricos com apneia e hipotensão, anoxia aguda, hipotermia acentuada, envenenamento anticolinérgico (pupilas grandes) e *overdose* de opioides (pupilas puntiformes), mas, mesmo nesses casos, pupilas completamente não reativas são incomuns.

Os padrões ventilatórios do coma variam amplamente, mas a determinação dos gases e do pH no sangue arterial pode ajudar a estabelecer um diagnóstico etiológico. Anormalidades da gasometria arterial no coma são apresentadas na Tabela 3-2.

Resumo

A relação entre os sinais neurológicos e a fisiopatologia do coma está resumida na **Tabela 3-4**. O exame do tamanho e da reatividade pupilar e o teste dos movimentos oculares reflexos, assim com a resposta motora à dor, podem ajudar a determinar se o distúrbio da função cerebral está situado em um nível anatômico discreto (**lesão estrutural**) ou se o comprometimento é difuso (**coma metabólico**).

Lesões estruturais supratentoriais comprometem o cérebro de modo ordenado, produzindo disfunção em níveis anatômicos progressivamente mais baixos. Em pacientes com coma metabólico, tal localização não é possível, podendo ser observados achados disseminados e anatomicamente inconsistentes. Um exemplo impressionante de achados discordantes do ponto de vista anatômico, característicos do coma metabólico, é a manutenção da reatividade pupilar, considerando a depressão das outras funções do tronco cerebral – incluindo paralisia dos movimentos oculares, depressão respiratória, tônus muscular flácido e irresponsividade a estímulos dolorosos – após uma *overdose* de sedativos. O mesmo grau discreto de disfunção do tronco cerebral produzido por uma lesão de massa supratentorial comprometerá, inicialmente, as estruturas mesencefálicas situadas mais rostralmente, que medeiam a reatividade pupilar antes de afetar os centros mais baixos do tronco cerebral.

CAUSAS DO COMA

LESÕES ESTRUTURAIS SUPRATENTORIAIS

HEMATOMA SUBDURAL

Hematoma subdural é uma coleção de sangue no espaço situado entre a dura-máter e a aracnoide. Como o hematoma subdural pode ser ressecado, ele sempre deve ser considerado precocemente em qualquer paciente comatoso com suspeita de uma lesão de massa supratentorial. O hematoma subdural é mais comum

Tabela 3-4 Avaliação fisiopatológica do paciente comatoso

	Lesão estrutural supratentorial	Lesão estrutural infratentorial	Encefalopatia difusa (meningites)
Tamanho pupilar e reação à luz	Em geral de tamanho normal (3 a 4 mm) e reativas; grandes (> 7 mm) e não reativas com herniação transtentorial	Tamanho médio (cerca de 5 mm) e não reativas com lesão mesencefálica; puntiformes (1 a 1,5 mm) e não reativas com lesão pontina	Em geral de tamanho normal (3 a 4 mm) e reativas; puntiformes (1 a 1,5 mm) e algumas vezes não reativas com opioides; grandes (> 7 mm) e não reativas com anticolinérgicos
Movimentos oculares reflexos	Normais (pode ocorrer olhar preferencial voltado para o lado da lesão)	Comprometimento da adução com lesão mesencefálica; comprometimento da adução e da abdução com lesão pontina	Em geral normais; comprometidos com sedativos ou encefalopatia de Wernicke
Respostas motoras	Em geral assimétricas; podem ser simétricas após herniação transtentorial	Assimétricas (lesão unilateral) ou simétricas (lesão bilateral)	Em geral simétricas; raramente podem ser assimétricas com hipoglicemia, hiperglicemia hiperosmolar não cetótica ou encefalopatia hepática

em pacientes idosos, pois a atrofia cerebral distende veias corticais de ligação, tornando-as mais suscetíveis à laceração decorrente de lesão de cisalhamento ou, aparentemente, ruptura espontânea.

Traumatismo é a causa mais comum e, no estágio agudo logo após o traumatismo craniano, os déficits neurológicos focais costumam ser bem evidentes. A gravidade da lesão necessária para produzir um hematoma subdural torna-se menor com o avanço da idade; em talvez 25% dos casos, não existe uma história de traumatismo.

Os achados clínicos mais comuns são cefaleia e alteração da consciência, mas os sinais e sintomas podem estar ausentes, ser inespecíficos ou não ser localizadores, em especial com hematomas subdurais crônicos, que podem aparecer meses ou anos após o traumatismo (**Tabela 3-5**). A clássica história de melhora e piora dos sinais e dos sintomas é muito rara para ser usada com finalidade diagnóstica. A hemiparesia, quando presente, é contralateral à lesão em cerca de 70% dos casos. A dilatação pupilar, quando presente, é ipsilateral em aproximadamente 90% dos casos. A frequência de hematomas bilaterais pode tornar a localização difícil, assim como uma contusão cerebral coexistente.

O diagnóstico é feito por meio de tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM) (**Figura 3-6**).

O tratamento do hematoma subdural causando coma é feito por evacuação cirúrgica.

Tabela 3-5 Características clínicas do hematoma subdural[1]

	Agudo[2] (82 casos) %	Subagudo[3] (91 casos) %	Crônico[4] (216 casos) %
Sintomas			
Diminuição da consciência	100	88	47
Vômitos	24	31	30
Fraqueza	20	19	22
Confusão	12	41	37
Cefaleia	11	44	81
Distúrbio da fala	6	8	6
Convulsões	6	3	9
Vertigem	0	4	5
Distúrbio visual	0	0	12
Sinais			
Diminuição da consciência	100	88	59
Pupilas desiguais	57	27	20
Assimetria motora	44	37	41
Confusão e perda da memória	17	21	27
Afasia	6	12	11
Papiledema	1	15	22
Hemianopsia	0	4	3
Fraqueza facial	0	3	3

[1]Dados de McKissock W, Richardson A, Bloom WH. Subdural hematoma, a review of 389 cases. *Lancet*. 1960;1:1365-1370.
[2]Dentro de três dias de traumatismo.
[3]Em 4 a 20 dias após o traumatismo.
[4]Mais de 20 dias após o traumatismo.

HEMATOMA EPIDURAL

O hematoma epidural resulta em geral de um traumatismo craniano associado a uma fratura lateral do crânio e ruptura da artéria e da veia meníngea média. Os pacientes podem ou não perder a consciência inicialmente. Com frequência, existe um intervalo lúcido de várias horas antes do início do coma, durante o qual podem ocorrer cefaleia, vômitos, embotamento, convulsões e sinais neurológicos focais. O diagnóstico pode ser feito por meio de TC ou RM (Figura 3-6), que classicamente mostram uma massa biconvexa em forma de lente e radiodensa comprimindo o hemisfério cerebral. A pronta evacuação cirúrgica do hematoma é essencial para evitar um resultado fatal.

CONTUSÃO CEREBRAL

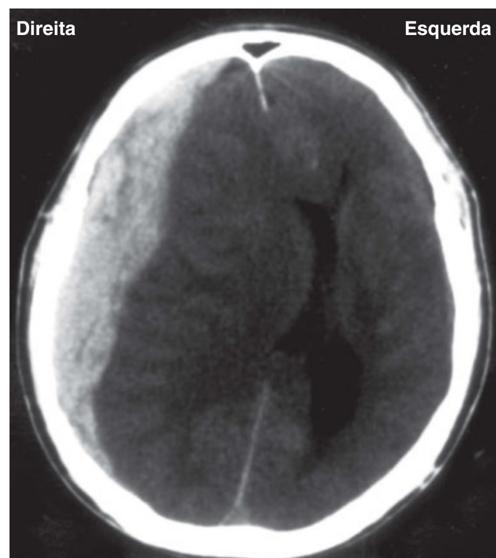
Contusão cerebral é uma lesão do cérebro por pancada, ocasionada por um traumatismo craniano. Ela está associada com inconsciência inicial (concussão) da qual o paciente se recupera. O edema que circunda a contusão pode levar a flutuações do nível de consciência; convulsões e sinais neurológicos focais podem se desenvolver. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para detectar deterioração neurológica relacionada a edema progressivo e herniação.

Uma punção lombar é desnecessária e potencialmente perigosa. TC e RM são os procedimentos diagnósticos de escolha. Diferente dos hematomas subdurais e epidurais, as contusões cerebrais raramente são operadas.

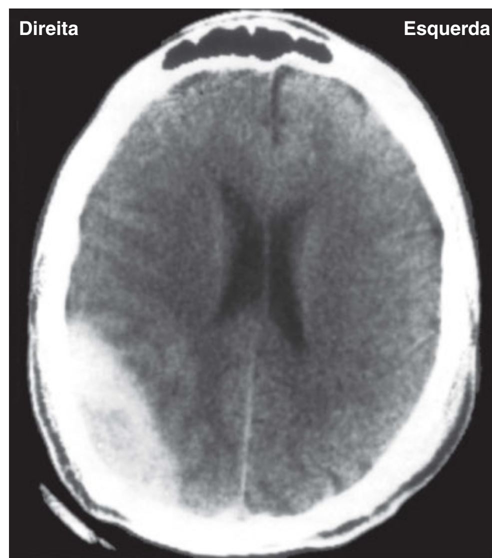
HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Etiologia

A causa mais comum de hemorragia intracerebral não traumática é a hipertensão crônica. Esta e outras causas são discutidas com mais detalhes no Capítulo 13.



A



B

▲ **Figura 3-6** (**A**) Hematoma subdural. A TC não contrastada mostra uma massa grande, de alta densidade e em crescente sobre o hemisfério cerebral direito, que desvia os ventrículos laterais para o outro lado da linha média. (**B**) Hematoma epidural. A TC não contrastada mostra uma massa grande, de alta densidade e com formato de lente na região parieto-occipital direita. Na janela óssea é possível observar uma fratura do osso occipital.

Achados clínicos

A hemorragia intracerebral costuma ocorrer enquanto o paciente está acordado. A hemorragia não é precedida de sintomas prodrômicos transitórios, como os ataques isquêmicos transitórios (AITs), frequentemente associados com infarto cerebral (ver Capítulo 13).

A cefaleia ocorre em muitos casos e pode ser moderada a grave. Quando presente, pode estar localizada ao lado da hemorragia ou ser generalizada. Náusea e vômito são comuns. A alteração da consciência pode progredir continuamente para estupor ou coma, em minutos ou horas.

Ao exame, os pacientes quase sempre são hipertensos (pressão arterial 170/90 mmHg ou mais), mesmo nos estágios finais da herniação transtentorial. O exame fundoscópico em geral mostra alterações vasculares associadas com hipertensão crônica. A rigidez de nuca é comum. Pode ocorrer um desvio do olhar – em direção ao lado de uma hemorragia no putame ou hemorragia lobar, ou para baixo e medialmente na hemorragia talâmica. Hemiparesia é frequente em decorrência da proximidade dos locais comuns de hemorragia, como os núcleos da base e o tálamo, com a cápsula interna, que transporta fibras motoras descendentes do córtex.

Crises convulsivas ocorrem em cerca de 10% dos casos e com frequência são focais. Déficits neurológicos não flutuam espontaneamente.

Investigações

A TC cerebral sem contraste ou a RM mostra sangue intraparenquimatoso e confirma o diagnóstico (Figura 13-18).

Tratamento

1. **Pressão arterial** – A pressão arterial sistêmica deve ser reduzida para ≤ 140 mmHg para limitar a expansão do hematoma, mas uma redução excessiva da pressão arterial deve ser evitada, pois pode comprometer o fluxo sanguíneo cerebral em tecido adjacente à hemorragia.
2. **Edema cerebral** – O efeito de massa de uma hemorragia intracerebral em geral é composto pelo edema cerebral progressivo, que se torna evidente em cerca de 24 horas, sendo máximo em 5 a 6 dias. O edema cerebral pode ser tratado com manitol ou solução salina hipertônica administrada por via intravenosa (**Tabela 3-6**), mas isso somente é útil como uma medida temporária antes da cirurgia, quando indicada, e só raramente altera o resultado eventual.
3. **Tratamento cirúrgico** – A evacuação do coágulo pode ser apropriada em alguns casos (cerca de 10%) nos quais a hemorragia está localizada superficialmente no hemisfério cerebral, produzindo um efeito de massa. No entanto, a maioria das hemorragias é profunda dentro do cérebro e menos acessível à cirurgia.

Tabela 3-6 Tratamento medicamentoso do edema cerebral

Fármaco	Dose	Via de administração	Indicações e comentários
Glicocorticoides			
Dexametasona	10 a 100 mg, depois 4 mg quatro vezes ao dia	Intravenosa ou oral	A dexametasona é preferida pelo efeito mineralocorticoide mais baixo. Um tratamento antiácido é indicado. Essa terapia é eficaz para edema associado com tumor ou abscesso, não sendo indicada para hemorragia intracerebral ou infarto.
Prednisona	60 mg, depois 25 mg quatro vezes ao dia	Oral	
Metilprednisolona	60 mg, depois 25 mg quatro vezes ao dia	Intravenosa ou oral	
Hidrocortisona	300 mg, depois 130 mg quatro vezes ao dia	Intravenosa ou oral	
Agentes diuréticos osmóticos			
Manitol	1,5 a 2 g/kg durante 30 minutos a 1 hora	20% solução intravenosa	Eficaz na fase aguda. O maior efeito desidratante ocorre em tecido normal; o efeito osmótico é de vida curta, e mais de duas doses intravenosas raramente são eficazes. A solução salina hipertônica tem efeito osmótico e vasorregulador.
Soro fisiológico hipertônico	3% infusão contínua ou 23,4% ou 29,2% em *bolus* de 20 mL	Intravenosa	Infusão contínua de soro fisiológico hipertônico a 3% é necessária para atingir um sódio sérico de 145 a 155 mEq/L; um *bolus* de soro fisiológico hipertônico pode ser mais eficaz que outros agentes osmóticos.

Prognóstico

A mortalidade precoce decorrente de hemorragia cerebral é alta, com cerca de 25% dos pacientes levados a óbito dentro de 72 horas. No entanto, os sobreviventes podem apresentar déficits surpreendentemente leves depois da resolução do coágulo, em um período de semanas a meses.

ABSCESSO CEREBRAL

Abscesso cerebral é um distúrbio incomum, responsável por somente 2% das massas intracranianas.

Etiologia

As condições predisponentes comuns do abscesso cerebral, em ordem de frequência aproximada, são metástases hematogênicas de infecções sistêmicas a distância (especialmente pulmonares), extensão direta para locais parameníngeos (otite, osteomielite craniana, sinusite), de origem desconhecida, infecção associada com traumatismo craniano recente ou remoto, ou craniotomia, e infecção associada com doença cardíaca congênita cianótica.

Os agentes patogênicos mais comuns são estreptococos aeróbios, anaeróbios e microaerófilos, e anaeróbios gram-negativos como bacteroides, *Fusobacterium* e *Prevotella*. *Staphylococcus aureus, Proteus* e outros bacilos gram-negativos são menos comuns. *Actinomyces, Nocardia* e *Candida* também são encontrados. Microrganismos múltiplos estão presentes na maioria dos abscessos.

Achados clínicos

A evolução é a mesma de uma lesão de massa em expansão, geralmente com cefaleia e déficits neurológicos focais em um paciente consciente. O coma se desenvolve depois de alguns dias, mas raramente após algumas horas. Os sinais e sintomas de apresentação mais comuns são apresentados na **Tabela 3-7**. É importante notar que os correlatos comuns de uma infecção podem estar ausentes: a temperatura é normal em 40% dos pacientes, e a contagem de leucócitos no sangue está abaixo de 10.000/mm^3 em 20% dos casos.

Investigações

O diagnóstico é fortemente apoiado por uma lesão de massa, com uma borda realçada por contraste na TC ou na RM ou por uma massa avascular na angiografia. O exame do LCS revela pressão inicial $>$ 200 mm de água em 75% dos pacientes, pleocitose de 25 a 500 ou mais leucócitos/mm^3 (dependendo da proximidade do abscesso com a superfície ventricular e de seu grau de encapsulação), e proteína aumentada (45 a 500 mg/dL) em cerca de 60% dos pacientes. As culturas de LCS em geral são negativas. No entanto, uma deterioração clínica acentuada pode seguir a punção

Tabela 3-7 Abscessos cerebrais: características de apresentação em 123 casos

Febre	58%
Cefaleia	55%
Distúrbio da consciência	48%
Hemiparesia	48%
Náuseas, vômitos	32%
Rigidez de nuca	29%
Disartria	20%
Convulsões	19%
Sepse	17%
Distúrbios visuais	15%

Modificada de Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and outcomes. *Q J Med*. 2002;95:501-509.

lombar em pacientes com abscesso cerebral. Por isso, a punção lombar não deve ser realizada em caso de suspeita de abscesso cerebral.

Tratamento

O tratamento de um abscesso cerebral piogênico pode ser feito somente com antibióticos ou combinado com drenagem cirúrgica. O tratamento cirúrgico deve ser fortemente considerado, quando existe um efeito de massa significativo, ou quando o abscesso está próximo da superfície ventricular, pois pode ocorrer uma ruptura catastrófica para dentro do sistema ventricular.

O tratamento medicamentoso isolado está indicado para abscessos cirurgicamente inacessíveis, múltiplos ou em fase precoce. Se o microrganismo causador for desconhecido, está indicada uma cobertura antibiótica de amplo espectro. A recomendação de primeira escolha na América do Norte é a ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas por via intravenosa, mais metronidazol, embora a penicilina G, 3 a 4 milhões de unidades por via intravenosa a cada quatro horas, e o metronidazol, 7,5 mg/kg por via intravenosa ou oral a cada seis horas, continuam sendo usados em alguns países. Quando há suspeita de infecção por estafilococos, deve-se associar oxacilina ou nafcilina, 3 g por via intravenosa a cada seis horas. Como atualmente é muito comum a infecção por estafilococos meticilina-resistentes, alguns centros iniciam o tratamento com vancomicina, 1 g a cada 12 horas, ajustado aos níveis séricos. Nafcilina mais cefotaxima ou ceftriaxona são recomendadas para cobertura de estafilococos e bacilos aeróbios gram-negativos em pacientes de trauma. Glicocorticoides (Tabela 3-6) podem reduzir o edema que circunda o abscesso. A resposta ao tratamento medicamentoso deve ser avaliada pelo exame clínico e por TC ou RM seriadas. Quando os pacientes tratados com medicamentos não apresentam melhora, está indicada a aspiração do abscesso por meio de agulha, para identificar os microrganismos presentes.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (INFARTO CEREBRAL)

A oclusão embólica ou trombótica de uma artéria carótida não causa coma diretamente, pois são necessárias lesões hemisféricas bilaterais para que ocorra perda da consciência. No entanto, o edema cerebral após infarto hemisférico pode comprimir o hemisfério contralateral ou causar herniação transtentorial, e ambas as condições podem produzir o coma. O edema torna-se máximo dentro de 48 a 72 horas após o infarto, podendo causar progressão do déficit neurológico original e, por fim, levar a estupor e coma. A hemorragia cerebral é excluída por meio de TC ou RM.

O uso de corticosteroides e agentes desidratantes para o tratamento de edema cerebral associado com acidente vascular cerebral não produziu benefícios claros. O acidente vascular cerebral é discutido detalhadamente no Capítulo 13.

TUMOR CEREBRAL

ACHADOS CLÍNICOS

Tumores primários ou metastáticos (ver Capítulo 6) raramente se apresentam com coma, contudo, isso pode ocorrer quando há hemorragia intratumoral ou quando ocorrem convulsões induzidas pelo tumor. Com mais frequência, o coma ocorre tardiamente na evolução clínica de um tumor cerebral, e existe uma história de cefaleia, déficits neurológicos focais e alteração da consciência. O papiledema é um sinal de apresentação em 25% dos casos.

Investigações

Em caso de suspeita de um tumor cerebral, deve ser feita uma TC ou RM. Pode ou não ser possível determinar a natureza do tumor somente pelo seu aspecto radiográfico. Uma biópsia poderá ser necessária. Exames radiológicos de tórax são úteis, porque o carcinoma pulmonar é a fonte mais comum de metástases intracranianas e porque outros tumores que metastizam para o cérebro costumam envolver primeiramente os pulmões.

Tratamento

Em contraste com a falta de efeito terapêutico no infarto cerebral, os corticosteroides (Tabela 3-6) com frequência são muito eficazes na redução do edema

cerebral vasogênico associado ao tumor e oriundo do extravasamento capilar, melhorando os déficits neurológicos. Abordagens específicas do tratamento de tumores incluem excisão, radioterapia e quimioterapia, dependendo do local e da natureza da lesão.

LESÕES ESTRUTURAIS INFRATENTORIAIS

TROMBOSE DE ARTÉRIA BASILAR OU OCLUSÃO EMBÓLICA

Achados clínicos

Estas síndromes vasculares relativamente comuns (discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 13) produzem coma, pelo distúrbio de fluxo sanguíneo para o sistema reticular ativador do tronco cerebral. Os pacientes costumam ser indivíduos de meia-idade ou mais velhos e, frequentemente, têm uma história de hipertensão, doença vascular aterosclerótica ou AITs. A trombose, geralmente, afeta a porção media, e a oclusão embólica afeta o topo da artéria basilar. Quase todos os pacientes se apresentam com alguma alteração da consciência, e 50% dos pacientes estão comatosos no momento da apresentação. Sinais neurológicos focais estão presentes desde o início.

As anormalidades pupilares variam com o local da lesão e incluem pupilas fixas de tamanho médio no envolvimento mesencefálico e pupilas puntiformes nas lesões pontinas. Desvios verticais oblíquos dos olhos são comuns, e os movimentos oculares podem estar ausentes ou assimétricos durante a manobra dos olhos de boneca ou com teste calórico com água fria. O desvio do olhar conjugado, quando presente, está dirigido para longe do lado da lesão e em direção à hemiparesia (Figura 7-17). Movimentos oculares verticais podem estar intactos ou prejudicados. Sinais simétricos ou assimétricos de tratos longos, como hemiparesia, hiper-reflexia e respostas tipo Babinski, podem estar presentes. Não há sangue no LCS.

Prognóstico e tratamento

O tratamento convencional envolve anticoagulação para a trombose subtotal progressiva da artéria basilar, a despeito da ausência de evidência clara sobre sua eficácia. A anticoagulação reduz a frequência de embolia cardíaca recorrente, caso seja um problema subjacente. A remoção intravascular do coágulo tem sido usada em centros especializados. O prognóstico depende diretamente do grau de lesão cerebral.

HEMORRAGIA PONTINA

A hemorragia pontina ocorre quase exclusivamente em pacientes hipertensos, mas somente cerca de 6% das hemorragias intracerebrais hipertensivas ocorrem nesse local. O início súbito e "apoplético" do coma é a principal característica dessa síndrome. O exame físico revela muitos dos achados observados no infarto de artéria basilar, mas episódios isquêmicos transitórios não ocorrem. Características especialmente sugestivas de envolvimento pontino incluem pupilas puntiformes, perda dos movimentos oculares horizontais e *bobbing* ocular (movimentos oculares espontâneos, rápidos e principalmente conjugados para baixo, com um retorno lento à posição primária). Hipertermia, com elevações da temperatura a $\geq$ 39,5°C, ocorre na maioria dos pacientes que sobrevivem por algumas horas. O diagnóstico é feito por TC ou RM. O LCS é macroscopicamente hemorrágico e sua pressão está aumentada, mas a punção lombar não está indicada. Não existe tratamento eficaz. A hemorragia pontina é abordada mais detalhadamente no Capítulo 13.

HEMORRAGIA OU INFARTO CEREBELAR

A apresentação clínica da hemorragia ou infarto cerebelar varia desde um coma de início súbito, com rápida evolução para o óbito, até uma síndrome na qual cefaleia, tontura, vômito e incapacidade de permanecer em pé progridem para o coma em horas ou mesmo vários dias. Uma deterioração aguda pode ocorrer repentinamente; isso enfatiza a necessidade de observação cuidadosa e tratamento precoce de todos os pacientes. Uma TC ou RM é útil para a confirmação do diagnóstico.

A descompressão cirúrgica pode produzir uma redução dramática dos sintomas e, com tratamento cirúrgico apropriado, pacientes letárgicos ou mesmo em estado de estupor podem sobreviver com déficits residuais mínimos ou até sem déficits e com intelecto intacto. No entanto, se o paciente se encontra profundamente comatoso, a probabilidade de sobrevivência é pequena. Uma discussão adicional sobre esses distúrbios pode ser encontrada no Capítulo 13.

HEMATOMA SUBDURAL E EPIDURAL DA FOSSA POSTERIOR

Estas lesões muito incomuns têm quadros clínicos similares, e seu reconhecimento é importante porque são condições tratáveis. Um traumatismo occipital, em geral, precede o início do envolvimento do tronco cerebral em horas a várias semanas. Os achados físicos resultam de compressão extra-axial (extrínseca) do tronco cerebral e incluem ataxia, nistagmo, vertigem, vômito e obnubilação progressiva. Rigidez de nuca pode estar presente, assim como papiledema nos casos mais crônicos. TC do crânio com frequência revela uma linha de fratura cruzando o seio transverso e sigmoide. O exame do LCS não é útil. O tratamento é feito por meio de descompressão cirúrgica.

ENCEFALOPATIAS DIFUSAS

MENINGITE E ENCEFALITE

A meningite e a encefalite podem se manifestar por meio de um estado confusional agudo ou coma e estão, caracteristicamente, associadas com febre e cefaleia. Na meningite, os sinais de irritação meníngea, em geral, também estão presentes e devem ser procurados meticulosamente, de modo que a punção lombar, o diagnóstico e o tratamento possam ser realizados prontamente. Esses sinais incluem resistência do pescoço à flexão completa para a frente, flexão do joelho durante a flexão passiva do pescoço, e flexão do pescoço ou do joelho contralateral durante a elevação passiva da perna estendida (Figura 1-5). Sinais meníngeos podem estar ausentes na encefalite sem envolvimento meníngeo e na meningite que ocorre em extremos de idade, ou em pacientes profundamente comatosos ou imunossuprimidos. Os achados do exame neurológico geralmente são simétricos, mas características focais podem ser observadas em certas infecções, como encefalite por herpes simples ou meningite bacteriana complicada por vasculite. Os achados do LCS e o tratamento são considerados no Capítulo 4. Na presença de sinais de irritação meníngea, o exame do LCS não deve ser retardado para a obtenção de uma TC.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

Na hemorragia subaracnóidea, discutida em detalhes no Capítulo 6, os sintomas começam subitamente e quase sempre incluem cefaleia, que é típica, mas não invariavelmente grave. No início, existe perda da consciência, seja transitória ou permanente. Postura de descerebração ou, raramente, convulsões podem ocorrer nesse momento. Paralisias de nervos, exceto a paralisia do nervo oculomotor (III) ou abducente (VI), e sinais neurológicos focais importantes são incomuns, embora respostas extensoras plantares bilaterais ocorram com frequência. Sangue subaracnoide causa irritação meníngea e sinais meníngeos. O exame de fundo de olho pode mostrar hemorragias agudas, decorrentes de aumento súbito da pressão intracraniana, ou hemorragias sub-hialoides superficiais mais clássicas (Figura 6-3). O LCS é sanguinolento, e a TC mostra sangue no espaço subaracnoide (Figura 6-5).

HIPOGLICEMIA

Etiologia

Encefalopatia hipoglicêmica e coma, geralmente, resultam de *overdose* de insulina. Outras causas incluem alcoolismo, doença hepática grave, agentes hipoglicemiantes orais, neoplasias secretoras de insulina (insulinomas) e grandes tumores retroperitoneais.

Achados clínicos

Quando o nível de glicose no sangue diminui, aparecem sinais de hiperatividade do sistema nervoso simpático (taquicardia, sudorese e ansiedade), capazes de alertar os pacientes sobre a hipoglicemia. No entanto, esses sintomas prodrômicos podem estar ausentes em pacientes com neuropatia autonômica diabética. Os achados neurológicos da hipoglicemia incluem convulsões, sinais neurológicos focais, que podem alternar os lados, *delirium*, estupor e coma. A hipotermia progressiva é comum.

Investigações

Não existe uma correlação precisa entre os níveis de glicose no sangue e seus sintomas; assim, um nível de 30 mg/dL pode estar associado com coma em um paciente, *delirium* em um segundo, e hemiparesia com preservação da consciência em um terceiro. Coma, estupor e confusão foram relatados com concentrações de glicose sanguínea de 2 a 28, 8 a 59 e 9 a 60 mg/dL, respectivamente.

Tratamento

Lesão cerebral permanente decorrente de hipoglicemia pode ser evitada se a glicose for administrada por via intravenosa rapidamente, por via oral ou por uma sonda nasogástrica. Como a hipoglicemia, que é fácil de ser tratada e, como uma demora no tratamento pode ter consequências trágicas, todo paciente que se apresenta com alteração da consciência (estado confusional agudo, coma ou psicose) deve ser submetido à coleta de sangue para subsequente determinação da glicemia, recebendo imediatamente 50 mL de dextrose a 50% por via intravenosa. Isso permite que o sangue seja analisado sem retardar o tratamento.

Prognóstico

A duração da hipoglicemia que irá resultar em lesão cerebral permanente é variável. O coma hipoglicêmico pode ser tolerado por 60 a 90 minutos, mas, uma vez alcançado o estágio de flacidez com hiporreflexia, a glicose deve ser administrada dentro de 15 minutos, caso uma recuperação seja esperada. Se o cérebro não tiver sido irreparavelmente lesionado, a recuperação plena deve ocorrer dentro de segundos após a administração intravenosa de glicose e dentro de 10 a 30 minutos após a administração por sonda nasogástrica. Em regra, ocorre uma recuperação rápida e completa, mas a melhora gradual até atingir a normalidade pode durar horas ou dias. Quaisquer sinais ou sintomas remanescentes sugerem danos cerebrais irreversíveis decorrentes de hipoglicemia ou de um processo neuropatológico adicional.

ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL

A isquemia cerebral global produz encefalopatia e coma, que ocorre com mais frequência após uma parada cardíaca. As pupilas dilatam rapidamente, e pode haver uma postura tônica, por vezes em opistótono, com alguns movimentos tônico-clônicos semelhantes a convulsões. A incontinência fecal é comum.

Se a perfusão cerebral for prontamente restabelecida, a recuperação pode ocorrer, iniciando no nível do tronco cerebral, com retorno dos movimentos oculares reflexos e da função pupilar. A atividade motora reflexa (postura extensora ou flexora) dá, então, origem aos movimentos propositais, e ocorre a volta à consciência.

O prognóstico está relacionado à rapidez com a qual ocorre o retorno da função cerebral (**Tabela 3-8**). Pacientes sem reatividade pupilar no prazo de um dia – ou aqueles que não recobram a consciência em quatro dias – têm um mau prognóstico.

O comprometimento persistente da função do tronco cerebral (pupilas não reativas), em adultos, após o retorno da função cardíaca exclui, essencialmente, a recuperação plena. Pode ocorrer uma recuperação incompleta, levando ao retorno da função do tronco cerebral e à vigília (ou seja, abertura dos olhos com ciclos de sono-vigília) sem funções intelectuais superiores. A condição de tais pacientes – acordados, mas não conscientes – foi denominada **estado vegetativo persistente** (ver adiante). Apesar de tal resultado ser possível após lesões cerebrais importantes como traumatismo, acidente vascular bi-hemisférico ou hemorragia subaracnóidea, uma isquemia global é a causa mais comum.

A hipotermia terapêutica vem sendo usada em alguns centros para o tratamento de pacientes em coma, após ressuscitação de parada cardíaca, mas os preditores clínicos do resultado no terceiro dia permanecem válidos nesses pacientes.

Tabela 3-8 Sinais prognósticos no coma decorrente de isquemia cerebral: comparação dos achados em dois estudos[1]

Probabilidade de recuperação de função independente (%) no momento indicado após início do coma (dias)				
Sinal	**0**	**1**	**3**	**7**
Dados de Levy et al.[2]				
Ausência de resposta verbal	13	8	5	6
Ausência de abertura de olhos	11	6	4	0
Pupilas não reativas	0	0	0	0
Ausência de movimentos oculares espontâneos	6	5	2	0
Ausência de respostas calóricas	5	6	6	0
Postura extensora	18	0	0	0
Postura flexora	14	3	0	0
Ausência de respostas motoras	4	3	0	0
Dados de Edgren et al.[3]				
Ausência de abertura ocular à dor	31	8	0	0
Ausência ou respostas motoras reflexas	25	9	0	0
Pupilas não reativas	17	7	0	0

[1]Nota-se que a utilidade prognóstica de diversos sinais clínicos (especialmente, pupilas não reativas) varia entre os dois estudos.
[2]Dados de Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA*. 1985;253:1420-1426 (N = 210).
[3]Dados de Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet*. 1994;343:1055-1059 (N = 131).

INTOXICAÇÃO POR DROGAS

Sedativos

Uma *overdose* de sedativos é a causa mais comum de coma em muitos casos; barbitúricos e benzodiazepínicos são as drogas prototípicas.

O coma é precedido por um período de intoxicação, marcado por nistagmo proeminente, em todas as direções do olhar, disartria e ataxia. Logo depois que a consciência é perdida, um exame neurológico pode sugerir uma lesão estrutural afetando as vias motoras, com hiper-reflexia, clônus do tornozelo, respostas extensoras plantares e (raramente) postura descerebrada ou decorticada. No entanto, a característica da *overdose* sedativo-hipnótica é a ausência dos movimentos dos olhos de boneca ou ao teste calórico com água fria, com reatividade pupilar preservada. Raramente, as concentrações de barbitúricos, ou de outros sedativos (suficientes para produzir hipotensão grave e depressão respiratória), que requerem suporte de medicamentos pressores e ventilação, também podem comprometer a reatividade pupilar, resultando em pupilas com 2 a 3 mm de diâmetro, que não reagem à luz. Erupções cutâneas bolhosas e hipotermia também são características do coma induzido por barbitúricos.

O eletroencefalograma (EEG) pode ser plano – e, na *overdose* de barbitúricos de longa ação, pode permanecer isoelétrico por pelo menos 24 horas –, mas a recuperação total ocorrerá com o suporte da função cardiopulmonar.

O tratamento deve ser de suporte, centrado na manutenção de uma ventilação e circulação adequada. Barbitúricos são passíveis de diálise, porém, com barbitúricos de curta ação, as taxas de morbidade e mortalidade são mais baixas em pacientes tratados do modo mais conservador. O antagonista do recep-

tor de benzodiazepínicos **flumazenil** (dose de 0,2 a 0,3 mg por via intravenosa, repetida uma vez e, em seguida, 0,1 mg por via intravenosa ao máximo de 1 mg) pode ser usado para reverter a intoxicação por sedativos em alguns casos, mas pode precipitar um *status* epiléptico.

Etanol

A *overdose* de etanol produz uma síndrome similar àquela observada na *overdose* de sedativos, embora o nistagmo durante a vigília, o comprometimento precoce dos movimentos oculares laterais e a progressão até o coma não sejam comuns. A vasodilatação periférica é proeminente, com taquicardia, hipotensão e hipotermia. O estupor em geral está associado com níveis de etanol de 250 a 300 mg/dL, e o coma, com níveis de 300 a 400 mg/dL, mas os pacientes alcoólicos que desenvolveram tolerância à droga podem permanecer acordados e até aparentemente sóbrios com níveis consideravelmente mais elevados.

Opioides

A *overdose* de opioides se caracteriza por contração pupilar, que também pode ser produzida por colírios mióticos, hemorragia pontina, pupilas de Argyll Robertson e envenenamento por organofosforados. O diagnóstico de intoxicação por opioide é confirmado pela rápida dilatação pupilar e pelo despertar após a administração intravenosa de 0,4 a 1,2 mg do antagonista opioide naloxona. A duração da ação da naloxona é de uma a 4 horas. Portanto, doses repetidas podem ser necessárias, especialmente após intoxicação por opioides de longa duração, como a metadona.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Achados clínicos

A encefalopatia hepática (também discutida no Capítulo 4) levando ao coma pode ocorrer em pacientes com doença hepática grave, especialmente naqueles portadores de *shunt* portocava . A icterícia não precisa estar presente. O coma pode ser precipitado por um problema agudo, em especial hemorragia gastrintestinal. A produção de amônia por colônias bacterianas pode contribuir com a patogênese. A depressão neuronal pode resultar de um aumento na neurotransmissão inibitória, moderada pelo ácido γ-aminobutírico, talvez, a partir dos níveis elevados de agonistas dos receptores benzodiazepínicos no cérebro. Como nas outras encefalopatias metabólicas, o paciente se apresenta com sonolência ou *delirium*. Asterixe pode estar especialmente proeminente. O tônus muscular costuma estar aumentado, a hiper-reflexia é comum, também foram descritas hemiparesias alternantes e uma postura decorticada ou descerebrada. Convulsões generalizadas ou focais podem ocorrer, mas não são frequentes.

Investigações

Uma dica diagnóstica útil é a presença quase invariável de hiperventilação com alcalose respiratória resultante; no entanto, os níveis séricos de bicarbonato raramente estão reduzidos abaixo de 16 mEq/L. O LCS geralmente é normal, mas pode ter aspecto amarelado (xantocrômico) em pacientes com níveis séricos de bilirrubina acima de 4 a 6 mg/dL. O diagnóstico é confirmado por uma concentração elevada de glutamina no LCS. O coma costuma estar associado com concentrações acima de 50 mg/dL, mas pode ocorrer com valores até 35 mg/dL. A encefalopatia hepática é tratada por meio de controle do sangramento gastrintestinal ou da infecção sistêmica, redução da ingestão proteica para menos de 20 g/dia e redução do pH intracolônico com lactulose (30 mg 2 a 3 vezes ao dia por via oral ou titulada para produzir 2 a 4 movimentos intestinais diariamente). Cólicas abdominais podem ocorrer durante as primeiras 48 horas de tratamento com lactulose. A produção de amônia pelas bactérias colônicas pode ser reduzida com neomicina, 6 g/dia por via oral, divididos em três ou quatro doses.

ESTADOS HIPEROSMOLARES

Coma com crises convulsivas focais é a apresentação comum do estado hiperosmolar, que, com frequência, está associado com hiperglicemia não cetótica. A hiperglicemia hiperosmolar não cetótica é discutida no Capítulo 4.

HIPONATREMIA

A hiponatremia pode causar sintomas neurológicos quando os níveis de sódio caem abaixo de 120 mEq/L, em especial quando o nível sérico de sódio cai rapidamente. Delírio e convulsões são características comuns de apresentação. A hiponatremia é abordada em detalhes no Capítulo 4.

HIPOTERMIA

Todos os pacientes com temperaturas abaixo de 26°C estão comatosos, enquanto uma hipotermia leve (> 32,2° C) não leva ao coma. Causas de coma associadas à hipotermia incluem hipoglicemia, intoxicação por sedativos, encefalopatia de Wernicke e hipotireoidismo (mixedema). Exposição também pode produzir hipotermia, como ocorre quando uma lesão cerebral estrutural causa coma agudo fora de casa ou em outra área sem aquecimento; assim, esse tipo de lesão não deve ser excluída durante o diagnóstico diferencial do coma com hipotermia.

Ao exame físico, o paciente obviamente está frio ao tato, mas pode não estar tremendo (os tremores cessam com temperaturas < 32,5°C). O exame neurológico mostra um paciente não responsivo à dor, com aumento difuso de tônus muscular. As reações pupilares podem ser lentas ou mesmo estar ausentes.

O ECG mostra intervalos PR, QRS e QT longo, bradicardia e uma elevação característica do ponto J (ondas de Osborn). A creatina-fosfoquinase no soro pode estar elevada na ausência de infarto miocárdico, e níveis elevados de amilase no soro são comuns. Os valores da gasometria arterial e do pH devem ser corrigidos para a temperatura, caso contrário serão relatados valores falsamente elevados de PO_2 e PCO_2, assim como, valores falsamente baixos de pH.

O tratamento visa a doença de base responsável pela hipotermia e a restauração de uma temperatura corporal normal. O método ideal e a velocidade do reaquecimento são controversos, mas o aquecimento passivo com cobertores em um ambiente quente é um tratamento eficaz e simples. Durante o reaquecimento, pode ocorrer fibrilação ventricular. Como o aquecimento leva à vasodilatação e pode causar hipotensão, poderá ser necessária a administração de líquidos por via intravenosa.

A maioria dos pacientes se recupera da hipotermia sem sequelas neurológicas. Exceto no mixedema, não existe correlação direta entre a temperatura registrada e a sobrevivência. O óbito, quando ocorre, é causado pelo processo patológico de base, responsável pela hipotermia ou pela fibrilação ventricular, para a qual o miocárdio humano se torna especialmente suscetível a temperaturas < 30° C; a sensibilidade miocárdica é máxima abaixo de 21 a 24° C.

HIPERTERMIA

Com temperaturas corporais > 42 a 43°C, a atividade metabólica cerebral não consegue suprir o aumento das demandas energéticas, levando ao coma. A causa mais comum de hipertermia é a exposição a temperaturas ambientais elevadas (**choque térmico**). Causas adicionais incluem *status* epiléptico, reações idiossincrásicas a anestésicos inalatórios halogenados (**hipertermia maligna**) ou fármacos antipsicóticos (síndrome **neuroléptica maligna**), fármacos anticolinérgicos, lesão hipotalâmica e *delirium tremens*. Pacientes que sobrevivem a uma hemorragia pontina por algumas horas, apresentam elevações da temperatura centralmente mediadas, que variam de 38,5 a 42,8° C.

Na hipertermia, o exame neurológico revela pupilas reativas e um aumento difuso do tônus muscular, e também coma.

O tratamento é a redução imediata da temperatura corporal para 39°C, pela aplicação de água gelada e álcool com uma esponja e pelo uso de um ventilador ou cobertor térmico para refrigeração. Deve-se tomar cuidado para evitar uma hiper-hidratação, pois o resfriamento resulta em vasoconstrição, que pode levar a edema pulmonar em pacientes com volume expandido.

CONVULSÃO OU ESTADO PÓS-ICTAL PROLONGADO

O estado pós-epilético sempre deve ser considerado no diagnóstico diferencial do coma. A atividade motora pode estar restrita a movimentos repetitivos de parte de um único membro ou de um lado da face. Embora esses sinais de atividade convulsiva possam ser sutis, eles não devem passar despercebidos: o *status* epiléptico requer tratamento urgente (ver Capítulo 12).

O coma também pode ser decorrente de um estado pós-ictal prolongado, como discutido no Capítulo 12.

OUTRAS ENCEFALOPATIAS DIFUSAS

Causas raras de coma incluem distúrbios multifocais que se apresentam na forma de coma metabólico: coagulopatia intravascular disseminada, sepse, pancreatite, vasculite, púrpura trombocitopênica trombótica, embolia gordurosa, encefalopatia hipertensiva e micrometástases difusas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O coma pode ser confundido com vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos.

IRRESPONSIVIDADE

Irresponsividade é um diagnóstico de exclusão que somente deve ser feito quando apresentar como base provas convincentes. Essa condição pode ser uma manifestação de esquizofrenia (tipo catatônico), distúrbio somatoforme (de conversão ou de somatização), ou simulação.

O exame físico geral não revela anormalidades; o exame neurológico costuma revelar diminuição simétrica do tônus muscular, reflexos normais e uma resposta flexora normal à estimulação plantar. As pupilas têm 2 a 3 mm de diâmetro ou ocasionalmente são maiores, respondendo rapidamente à luz. Os movimentos oculares laterais com a manobra dos olhos de boneca podem ou não estar presentes, pois uma fixação visual pode suprimir esse reflexo. No entanto, os movimentos de busca lentos e conjugados do coma metabólico não podem ser imitados e, se presentes, são incompatíveis com um diagnóstico de irrespon-

sividade psicogênica. Da mesma forma, o fechamento lento, assimétrico e incompleto dos olhos, comumente observado, após a abertura passiva dos olhos de um paciente comatoso, é impossível de ser reproduzido. O paciente com irresponsividade psicogênica costuma exibir algum tônus muscular nas pálpebras durante a abertura passiva dos olhos. Um teste diagnóstico útil é a irrigação da membrana timpânica com água fria. No paciente consciente, a resposta normal é um nistagmo rápido, enquanto não ocorre nistagmo no coma. O EEG na irresponsividade psicogênica é igual ao EEG de uma pessoa normal acordada.

ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE

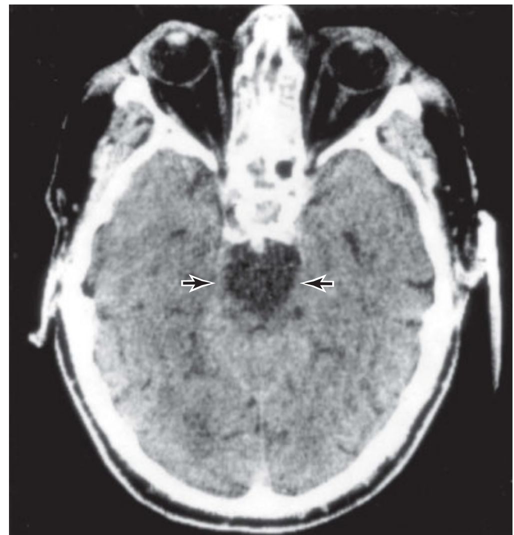
Alguns pacientes comatosos em decorrência de hipoxia cerebral, isquemia cerebral global, traumatismo de crânio ou acidentes vasculares hemisféricos bilaterais (**Figura 3-7**) recuperam a vigília, mas não a consciência. Quando esse estado persiste por pelo menos um mês, é denominado **estado vegetativo persistente**. Esses pacientes exibem abertura ocular espontânea e ciclos de sono-vigília, o que os distingue de pacientes em coma, e têm função de tronco cerebral e autonômica intacta. No entanto, eles não compreendem, não produzem linguagem e não realizam respostas motoras propositais. Essa condição pode persistir durante anos. A recuperação da consciência em causas não traumáticas é rara após três meses, e a recuperação em causas traumáticas é rara após 12 meses. Um subgrupo desses pacientes tem evidência mínima, porém definitiva de inconsciência ambiental, que tem sido denominada **estado minimamente consciente**. Foi relatada uma recuperação tardia de responsividade com distúrbio residual grave.

SÍNDROME *LOCKED-IN*

Como a porção da formação reticular responsável pela consciência situa-se acima do nível da ponte média, uma transecção funcional do tronco cerebral abaixo desse nível – por infarto pontino (**Figura 3-8**), hemorragia, mielinólise pontina central, tumor ou encefalite – pode interromper vias neurais descendentes para produzir um estado acinético e mudo, com preservação da consciência. Tais pacientes parecem comatosos, mas estão vigilantes e alertas, embora mudos e quadriplégicos. Uma postura descerebrada ou espasmos flexores podem ser observados. O diagnóstico é feito quando se percebe que a abertura voluntária dos olhos, os movimentos oculares verticais, a convergência ocular ou alguma combinação desses movimentos volitivos mediados pelo mesencéfalo estão preservados. Durante o exame de qualquer paciente aparentemente comatoso, o paciente deve ser solicitado a "abrir os olhos", "olhar para cima", "olhar para baixo" e "olhar para a ponta do nariz" para provocar os movimentos. O EEG é normal. O resultado final é



▲ **Figura 3-7** TC (contrastada) de um paciente com infartos bilaterais de artéria cerebral média que se encontra em um estado vegetativo persistente. O sistema reticular ativador no mesencéfalo intacto (***setas***) permite o estado de vigília, mas as lesões bi-hemisféricas impedem a consciência.



▲ **Figura 3-8** TC (contrastada) de um homem com oclusão de artéria basilar e que apresenta a síndrome "*locked-in*" . O infarto pontino (***setas***) situa-se abaixo do nível do sistema reticular ativador, permitindo a consciência, mas os tratos motores descendentes bilaterais foram seccionados.

variável e está relacionado com a causa subjacente e a extensão da lesão do tronco cerebral. A mortalidade, geralmente, decorrente de pneumonia, é de cerca de 70%, quando a causa é um distúrbio vascular, sendo de cerca de 40% em casos não vasculares. Os sobreviventes podem se recuperar parcial ou completamente em um período de semanas a meses.

MORTE CEREBRAL

Os padrões atuais para a determinação de morte cerebral, desenvolvidos pela President´s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research (1981), foram resumidos aqui. O cessamento irreversível de toda a função cerebral é necessário para um diagnóstico de morte cerebral. Esse diagnóstico deve ser feito com cautela em crianças com menos de cinco anos.

CESSAMENTO DA FUNÇÃO CEREBRAL

Irresponsividade

O paciente deve ser irresponsivo a estímulos sensoriais, incluindo dor e fala.

Ausência de reflexos do tronco cerebral

As respostas pupilares, corneanas e orofaríngeas estão ausentes, e as tentativas de provocar movimentos oculares com a manobra dos olhos de boneca e com o exame calórico com água fria não são bem-sucedidas. As respostas respiratórias também estão ausentes, não havendo esforço ventilatório depois que a PCO_2 do paciente tiver aumentado até 60 mmHg para estimulação ventilatória máxima, enquanto a oxigenação é mantida com 100% de oxigênio através de uma cânula inserida no tubo endotraqueal (teste de apneia).

IRREVERSIBILIDADE DA DISFUNÇÃO CEREBRAL

A causa do coma deve ser conhecida, deve ser adequada para explicar o quadro clínico e deve ser irreversível. Intoxicação por sedativos, hipotermia (< 32,2°C), bloqueio neuromuscular e choque devem ser excluídos, pois essas condições podem produzir um quadro clínico que lembra a morte cerebral, mas no qual uma recuperação neurológica pode ser possível.

PERSISTÊNCIA DA DISFUNÇÃO CEREBRAL

Os critérios de morte cerebral descritos na seção anterior devem persistir por um período adequado, como a seguir:

1. Seis horas com um EEG isoelétrico (plano) confirmatório, realizado de acordo com as técnicas-padrão da American Electroencephalographic Society.
2. Doze horas sem um EEG isoelétrico confirmatório.
3. Vinte e quatro horas para lesão cerebral anóxica, sem um EEG isoelétrico confirmatório.

EXAMES CONFIRMATÓRIOS ADICIONAIS

A demonstração de ausência de fluxo sanguíneo cerebral confirma a morte cerebral, sem um período de espera. A angiografia cerebral fornece a avaliação mais inequívoca, embora técnicas de Doppler e imagens com tecnécio sejam usadas em alguns centros.

REFERÊNCIAS

Gerais

Fisher CM. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand*. 1969;45(suppl 36):1-56.

Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma* (Contemporary Neurology Series, 71). 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.

Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11:230.

Young GB, Wijdicks EF, Eds. *Disorders of Consciousness*. Handbook of Clinical Neurology, Vol 90 (Series Eds: Aminoff, Boller, and Swaab). New York, NY: Elsevier; 2008.

Tratamento de emergência

Ngo AS, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation*. 2007;74:27-37.

História e exame

Mantur M, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, et al. Cerebrospinal fluid leakage: reliable diagnostic methods. *Clin Chim Acta*. 2011;412:837-840.

Lesões estruturais

Baird TA, Muir KW, Bone I. Basilar artery occlusion. *Neurocrit Care*. 2004;1:319-329.

Caplan LR. Cerebellar infarcts: key features. *Rev Neurol Dis*. 2005;2:51-60.

Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23: 609-623.

Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003;126:1524-1536.

Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage, *Lancet*. 2009;373:1632-1644.

Rabinstein AA, Tisch SH, McClelland RL, Wijdicks EF. Cause is the main predictor of outcome in patients with pontine hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:66-71.

Schneck MJ, Maheswaran M, Leurgans S. Predictors of outcomes after nontraumatic subdural hematoma. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13:192-195.

Weil AG, Rahme R, Moumdjian R, Bouthillier A, Bojanowski MW. Quality of life following hemicraniectomy for malignant MCA territory infarction. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:434-438.

Encefalopatias difusas

Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis.* 2004;19:169-175.

Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346: 1978-1988.

Buylaert WA. Coma induced by intoxication. *Acta Neurol Belg*. 2000;100:221-224.

Fischbeck KH, Simon RP. Neurological manifestations of accidental hypothermia. *Ann Neurol*. 1981;10:384-387.

Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 2010;68:907-914.

Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycaemia in adults requiring hospital admission. *Q J Med*. 1998;91:505-510.

Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2010;363:1256-1264.

Stevens RD, Pronovost PJ. The spectrum of encephalopathy in critical illness. *Semin Neurol*. 2006;26:440-451.

Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67:203-210.

Estado vegetativo persistente

Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet*. 2006;367(9517):1181-1192. Erratum in: *Lancet*. 2006; 367(9528):2060.

Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*. 2010;75:239-245.

Luauté J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75:246-252.

Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362:579-589.

Síndrome Locked-in

Leon-Carrion J, van Eeckhout P, Domínguez-Morales Mdel R, Pérez-Santamaría FJ. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj*. 2002;16:571-582.

Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. *BMJ*. 2005;330: 406-409.

Morte cerebral

Drazkowski J. Determining brain death: back to the basics. *Semin Neurol*. 2007;27:393-399.

Saposnik G, Basile VS, Young GB. Movements in brain death: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2009;36:154-160.

Wijdicks EF. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology*. 2010;75:77-83.

Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74:1911-1918.

4 Estados confusionais

Um estado confusional, algumas vezes, referido como **encefalopatia** ou ***delirium***, é um estado no qual existe depressão do nível de consciência, mas em uma extensão menor do que no coma (irresponsividade não despertável; ver Capítulo 3). Nos estados confusionais, as respostas à estimulação são semipropositais, enquanto no coma os pacientes não respondem nem mesmo a um estímulo doloroso ou respondem apenas de modo reflexo. Assim, a diferença entre um estado confusional e o coma é praticamente uma questão de grau, e as causas se sobrepõem extensivamente.

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

A avaliação de um paciente com alteração da consciência visa, primeiramente, a caracterização da natureza do distúrbio (estado confusional, coma ou uma condição mais crônica, como a demência) e, em segundo lugar, a determinação da causa. Se o paciente for a única fonte de informação, poucos dados poderão ser obtidos dele. No entanto, prontuários médicos antigos e o vestuário do paciente podem fornecer pistas para o diagnóstico, e o exame físico geral também pode ser útil.

Um estado confusional pode ser mais prontamente distinguido de demência pelo tempo de evolução do comprometimento: os estados confusionais têm início agudo ou subagudo, desenvolvendo-se, geralmente, em horas a dias, enquanto a demência é um distúrbio crônico que evolui durante meses ou anos.

Certas causas de estado confusional devem ser identificadas com urgência, pois podem levar rapidamente a graves lesões cerebrais estruturais ou óbito, e o tratamento imediato é capaz de prevenir essas complicações: exemplos incluem hipoglicemia, meningite bacteriana, hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracraniana traumática e encefalopatia de Wernicke (**Tabela 4-1**).

HISTÓRIA

História da doença atual

A história deve estabelecer o tempo de evolução do distúrbio, fornecendo dicas sobre sua natureza e causa. Estados confusionais têm início agudo ou subagudo, enquanto demências são distúrbios crônicos. Em ambos os casos, as observações de terceiros podem ser a única história disponível. Portanto, é útil ter acesso a um parente ou amigo que possa fornecer detalhes sobre o nível de funcionamento prévio do paciente, o momento em que a disfunção se tornou evidente e a natureza das alterações observadas.

História pregressa

Condições preexistentes que predispõem a estados confusionais devem ser identificadas. Exemplos incluem alcoolismo (intoxicação ou abstinência alcoólica, ou encefalopatia de Wernicke), abuso de outras drogas (intoxicação ou infecção), diabetes (hipo ou hiperglicemia), doença cardíaca (acidente vascular cerebral), epilepsia (convulsões ou estado pós-ictal) e traumatismo craniano (concussão, hemorragia intracraniana). Uma história medicamentosa abrangente também é importante, pois muitas medicações podem levar a distúrbios de consciência como efeito colateral.

Tabela 4-1 Causas mais urgentes dos estados confusionais

Causa	Evidência clínica	Confirmação laboratorial	Tratamento
Hipoglicemia	Taquicardia, sudorese, pupilas dilatadas, algumas vezes progredindo para quadro imitando herniação, com ou sem sinais de lateralização	Glicose plasmática baixa	Glicose IV
Meningite bacteriana	Cefaleia, febre, sinais de Kernig ou Brudzinski	Coloração de Gram positiva no LCS, glicose baixa no LCS e aumento de proteína no LCS	Antibióticos IV
Hemorragia subaracnóidea	Cefaleia, hipertensão, hemorragias retinianas, sinais de Kernig ou Brudzinski	Hemácias no LCS, sem melhora; sangue subaracnoide e aneurisma ou outra malformação vascular na TC	Ablação cirúrgica do aneurisma ou de outra malformação vascular
Hemorragia intracraniana traumática	Cefaleia, hipertensão, sinais neurológicos lateralizados	Hemorragia epidural, subdural ou intracerebral na TC	Evacuação cirúrgica de hematoma epidural ou subdural (ou, em alguns casos, intracerebral)
Encefalopatia de Wernicke	Oftalmoplegia, ataxia	Possibilidade de coexistência de anemia macrocítica	Tiamina IV

EXAME FÍSICO GERAL

Achados do exame físico geral de um paciente confuso que sugerem causas específicas encontram-se listados na **Tabela 4-2**.

EXAME NEUROLÓGICO

Exame do estado mental

O exame do estado mental de um paciente com um possível estado confusional deve ter como foco confirmar se o nível de consciência está realmente deprimido, avaliando as funções adiante.

Tabela 4-2 Exame físico geral nos estados confusionais

Achado	Mais sugestivo de
Sinais vitais	
Febre	Meningite infecciosa, intoxicação anticolinérgica ou simpatomimética, abstinência de etanol ou sedativos, sepse
Hipotermia	Intoxicação por etanol ou sedativos, encefalopatia hepática, hipoglicemia, hipotireoidismo, sepse
Hipertensão	Intoxicação anticolinérgica ou simpatomimética, abstinência de etanol ou sedativos, encefalopatia hipertensiva, hemorragia subaracnóidea
Taquicardia	Intoxicação anticolinérgica ou simpaticomimética, abstinência de etanol ou sedativos, tireotoxicose, sepse
Bradicardia	Hipotireoidismo
Hiperventilação	Encefalopatia hepática, hiperglicemia, sepse
Cabeça e pescoço	
Rigidez de nuca	Meningite, hemorragia subaracnóidea
Sinal de Battle ou olhos de guaxinim	Traumatismo craniano
Hemotímpano	Traumatismo craniano
Otorreia ou rinorreia de LCS	Traumatismo craniano
Pele e membranas mucosas	
Icterícia	Infecção, acidente vascular cerebral
Erupção com petéquias	Meningite meningocócica
Tórax e abdome	
Murmúrio cardíaco	Infecção, acidente vascular cerebral
Massa abdominal	Infecção, tumor, encefalopatia hepática
Sangramento retal	Encefalopatia hepática

A. Vigília – nos estados confusionais, o paciente, frequentemente, parece estar sonolento; isso pode se alternar com um estado de hipervigilância aparente, que, no entanto, é desmentido pelos defeitos de orientação e atenção (discutidos adiante).

B. Capacidade de despertar – em estados confusionais leves, o paciente ainda pode ser facilmente despertado, quando se fala com ele ou quando é levemente sacudido. À medida que a consciência está mais comprometida, a intensidade de estímulo necessária para o despertar aumenta, e as respostas provocadas se tornam menos propositais.

C. Orientação – em um estado confusional, o paciente perde a orientação em relação ao tempo e, mais tarde, a orientação espacial.

D. Atenção – pacientes confusos são desatentos, o que é demonstrado pela incapacidade de repetir imediatamente uma lista de algarismos ou palavras.

E. Memória – a confusão compromete a memória em curto prazo, de modo que o paciente não consegue lembrar-se, de uma curta lista de itens, quando solicitado a repeti-los depois de alguns minutos.

Uma armadilha a ser evitada na avaliação de pacientes, que aparentemente estão confusos, é confundir **afasia receptiva ou fluente** (**Wernicke**) com confusão. Embora pacientes com essa afasia não sejam capazes de compreender a linguagem escrita ou falada e possam falar de modo incompreensível, eles parecem, normalmente, despertos e alertas, são capazes de responder apropriadamente a comandos não verbais (tais como gestos) e, em geral, apresentam anormalidades neurológicas do lado direito associadas, como hemiparesia, déficit hemissensorial e déficits de campo visual.

Sinais de distúrbios difusos *versus* distúrbios focais que causam estados confusionais

Certos achados do exame neurológico ajudam a distinguir lesões difusas (incluindo as metabólicas) de lesões focais (incluindo massas) como causa provável de um estado confusional.

A. Distúrbios difusos – achados sugestivos de um distúrbio difuso incluem febre ou hipotermia, nistagmo, tremor, asterixe e mioclonia.

B. Distúrbios focais – achados sugestivos de um distúrbio focal incluem sinais de traumatismo cerebral, papiledema, hemiparesia, convulsões focais, hiper-reflexia assimétrica e sinal de Babinski unilateral.

Sinais de distúrbios específicos que causam estados confusionais

Achados do exame neurológico de um paciente confuso que sugerem causas específicas de um estado confusional estão listados na **Tabela 4-3**.

Tabela 4-3 Exame neurológico nos estados confusionais

Achado	Mais sugestivo de
Nervos cranianos	
Papiledema	Encefalopatia hipertensiva, massa intracraniana
Pupilas dilatadas	Traumatismo de crânio, intoxicação anticolinérgica, abstinência de etanol ou sedativos, intoxicação simpaticomimética
Pupilas contraídas	Intoxicação por opioide
Nistagmo ou oftalmoplegia	Intoxicação por etanol, sedativos ou fenciclidina; isquemia vertebrobasilar, encefalopatia de Wernicke
Função motora	
Tremor	Abstinência de etanol ou sedativos, intoxicação simpatomimética, tireotoxicose
Asterixe	Encefalopatia metabólica
Hemiparesia	Infarto cerebral, traumatismo craniano, hiperglicemia, hipoglicemia
Coordenação	
Ataxia (principalmente da marcha)	Intoxicação por etanol ou sedativos, encefalopatia de Wernicke
Outros	
Convulsões	Abstinência de etanol ou sedativos, hipoglicemia, hiperglicemia, traumatismo craniano

INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS

Exames laboratoriais que sugerem causas específicas de um estado confusional encontram-se listados na **Tabela 4-4**. Os perfis do líquido cerebrospinal (LCS) em distúrbios associados com estados confusionais encontram-se descritos mais detalhadamente na **Tabela 4-5**.

CAUSAS DOS ESTADOS CONFUSIONAIS

DROGAS

Muitas drogas podem causar estados confusionais, especialmente quanto tomadas em doses mais altas que as habituais, quando combinadas com outras drogas, em pacientes com alteração no metabolismo das drogas decorrente de insuficiência hepática ou renal, em pacientes idosos ou em um quadro de comprometimento cognitivo preexistente. A avaliação de qualquer paciente com um estado confusional sempre deve incluir uma revisão abrangente dos medicamentos tomados, incluindo preparações prescritas e aquelas vendidas sem prescrição médica. Por várias razões, drogas “recreacionais” e psicoterapêuticas têm maior probabilidade de produzir alterações de consciência e, por isso, são enfatizadas aqui.

INTOXICAÇÃO ALCOÓLICA

A intoxicação por álcool etílico (etanol) produz um estado confusional com nistagmo, disartria e ataxia de membros e da marcha. Em não alcoolistas, os sinais se correlacionam aproximadamente com os níveis de álcool no sangue, mas em alcoolistas crônicos, que desenvolveram tolerância, os níveis podem ser muito altos e a intoxicação não ser aparente. Exames laboratoriais úteis na confirmação do diagnóstico incluem níveis de álcool no sangue e osmolaridade plasmática.

Tabela 4-4 Estudos laboratoriais nos estados confusionais

Exame	Achado	Mais sugestivo de
Sangue		
Leucócitos	Aumentados	Meningite, encefalite, sepse
TP e TTP	Aumentados	Encefalopatia hepática
Gasometria arterial	Acidose metabólica	Cetoacidose diabética, acidose láctica (pós-ictal, choque, sepse), toxinas (metanol, etilenoglicol, salicilatos, paraldeído), uremia
	Acidose respiratória	Insuficiência respiratória, *overdose* de sedativos
	Alcalose respiratória	Encefalopatia hepática, insuficiência respiratória, salicilatos, sepse
Sódio	Diminuído	Hiponatremia
Ureia e creatinina	Aumentadas	Uremia

(*continua*)

Tabela 4-4 Estudos laboratoriais nos estados confusionais (*continuação*)

Exame	Achado	Mais sugestivo de
Sangue (*continuação*)		
Glicose	Aumentada ou diminuída	Hiperglicemia, hipoglicemia
Osmolaridade	Aumentada	Intoxicação alcoólica, hiperglicemia
Enzimas hepáticas, amônia	Aumentadas ou diminuídas	Encefalopatia hepática
Hormônios da tireoide	Aumentados ou diminuídos	Hipertireoidismo, hipotireoidismo
Cálcio	Aumentado ou diminuído	Hipercalcemia, hipocalcemia
Rastreamento para drogas	Positiva	Intoxicação por drogas
Culturas	Positivas	Meningite, sepse
FTA-Abs ou MHA-TP	Positivos	Meningite sifilítica
Titulação de anticorpos anti-HIV	Positiva	Infecção por HIV
Urina, aspirado gástrico		
Rastreamento para drogas	Positiva	Intoxicação por drogas
Fezes		
Sangue oculto	Positivo	Encefalopatia hepática
ECG		
	Taquiarritmia	Intoxicação anticolinérgica ou simpatomimética
Líquido cerebrospinal (ver também Tabela 4-5)		
Glicose	Diminuída	Meningite bacteriana ou tuberculosa, metástases leptomeníngeas
Leucócitos	Aumentados	Meningite, encefalite
Hemácias	Presentes	Hemorragia subaracnóidea
Coloração de Gram	Positiva	Meningite bacteriana
Coloração para BAAR	Positiva	Meningite tuberculosa
Coloração com tinta da Índia	Positiva	Meningite criptocócica
Culturas	Positivas	Meningite infecciosa
Citologia	Positiva	Metástases leptomeníngeas
Glutamina	Aumentada	Encefalopatia hepática
VDRL	Positivo	Meningite sifilítica
Antígeno criptocócico	Positivo	Meningite criptocócica
Reação em cadeia da polimerase	Positiva	Meningite, encefalite (vários agentes etiológicos)
TC ou RM cerebral		
	Vários	Infarto cerebral, hemorragia intracraniana, traumatismo craniano, toxoplasmose, encefalite por herpes simples, hemorragia subaracnóidea
EEG		
	Atividade epileptiforme	Crises parciais complexas, estado pós-ictal
	Complexos periódicos	Encefalite por herpes simples

BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente; TC, tomografia computadorizada; EEG, eletroencefalograma; FTA-Abs, anticorpo de treponema fluorescente; MHA-TP, micro-hemaglutinação do treponema pálido; RM, ressonância magnética; TP, tempo de protrombina; TTP, tempo de tromboplastina parcial; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.

Tabela 4-5 Perfis do líquido cerebrospinal (LCS) nos estados confusionais

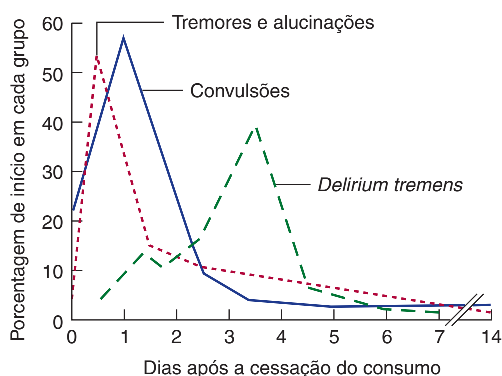
	Aspecto	Pressão de abertura	Eritrócitos	Leucócitos	Glicose	Proteína[a]	Glutamina	Esfregaços	Culturas
Normal	Claro, incolor	70 a 200 mm H_2O	0/mm^3	≤ 5 mono-nucleares/mm^3	≥ 45 mg/dL	≤ 45 mg/dL	< 25 μg/dL	–	–
Meningite bacteriana	Turvo	↑	Normal	↑↑ (PMN)	↓↓	↑↑	Normal	Coloração de Gram +	+
Meningite tuberculosa	Normal ou turvo	↑	Normal	↑ (MN)	↓	↑	Normal	Coloração para BAAR +	±
Meningite fúngica	Normal ou turvo	Normal ou ↑	Normal	↑ (MN)	↓	↑	Normal	Lâmina corada com tinta da Índia + (*Criptococcus*)	±
Meningite/encefalite viral	Normal	Normal ou ↑	Normal[b]	↑ (MN)[c]	Normal[d]	Normal ou ↑	Normal	–	±
Meningite/encefalite parasitária	Normal ou turvo	Normal ou ↑	Normal	↑ (MN, E)	Normal	Normal ou ↑	Normal	Amebas podem ser observadas no exame a fresco	±
Metástases leptomeníngeas	Normal ou turvo	Normal ou ↑	Normal	Normal ou ↑ (MN)	↓↓	Normal ou ↑	Normal	Citologia +	–
Hemorragia subaracnóidea	Cor rosa-vermelha (sobrenadante amarelo)	↑	↑	Normal ou ↑ (PMN)[e]	Normal ou ↓[e]	↑	Normal	–	–
Encefalopatia hepática	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑	–	–

Abreviações: E, eosinófilos frequentemente presentes; MN, predomínio de células mononucleares (linfócitos ou monócitos); +, positivo; –, negativo; ±, pode ser positivo ou negativo.
[a]Líquido cerebrospinal lombar.
[b]A contagem de eritrócitos pode estar elevada na encefalite por herpes simples.
[c]Predomínio de PMN pode ser observado precocemente na evolução.
[d]Glicose pode estar diminuída nas infecções por herpes ou parotidite.
[e]Pleocitose e glicose baixa, algumas vezes observada vários dias após a hemorragia, refletem meningite química causada por sangue subaracnoide.

Na intoxicação alcoólica, a osmolaridade do soro, determinada por meio de medida direta, excede a osmolaridade calculada (2 × sódio sérico + 1/20 glicose sérica + 1/3 ureia sérica) em 22 mOsm/L para cada 100 mg/dL de álcool presente. Pacientes intoxicados apresentam alto risco de traumatismo craniano. A ingestão de álcool pode causar hipoglicemia com risco para a vida, e o alcoolismo crônico aumenta o risco de meningite bacteriana. O tratamento não é necessário, a não ser que se instale uma síndrome de abstinência, mas pacientes alcoolistas devem receber tiamina para prevenir a encefalopatia de Wernicke relacionada à má nutrição (ver próxima seção).

ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA

Existem três síndromes de abstinência reconhecidas (**Figura 4-1**). Os pacientes com essas síndromes também apresentam alto risco de encefalopatia de Wernicke e devem receber tiamina (100 mg/dia por via intravenosa ou intramuscular, até que a dieta normal seja restaurada).



▲ **Figura 4-1** Síndromes de abstinência de álcool em relação ao tempo decorrido desde a cessação do consumo. (Data from Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous systen. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1952; 32:526-573.)

Tremores e alucinações

Esta condição autolimitada ocorre dois dias após a cessação do consumo da bebida, sendo caracterizada por tremores, agitação, anorexia, náusea, insônia, taquicardia e hipertensão. Confusão, quando presente, é leve. Ilusões e alucinações, geralmente visuais, ocorrem em cerca de 25% dos pacientes. Lorazepam, 1 a 4 mg, ou diazepam, 5 a 20 mg, administrados por via intravenosa a cada 5 a 15 minutos até a calma e, então, a cada hora para manter uma sedação leve, interrompem a síndrome e previnem consequências mais graves da abstinência.

Convulsões

As convulsões decorrentes de abstinência de álcool ocorrem dentro de 48 horas da abstinência e dentro de 7 a 24 horas em dois terços dos casos aproximadamente. Cerca de 40% dos pacientes que sofrem convulsões têm uma convulsão isolada; mais de 90% têm entre 1 e 6 convulsões. Em, aproximadamente, 85% dos casos, o intervalo entre a primeira e a última convulsão é de seis horas ou menos. O tratamento geralmente não é necessário, pois as convulsões cessam de modo espontâneo na maioria dos casos, mas lorazepam (2 mg por via intravenosa) pode reduzir o número de crises que ocorrem. Características incomuns, como convulsões focais, duração longa das convulsões (> 6 a 12 horas), mais de seis convulsões, *status* epiléptico ou um estado pós-ictal prolongado, devem levar à busca por outras causas ou fatores de complicação, como traumatismo craniano ou infecção. O paciente deve ser observado por 6 a 12 horas após o início das convulsões, para assegurar que não irá desenvolver quadros atípicos sugerindo outra causa.

Delirium tremens

Esta síndrome de abstinência grave do etanol começa, em geral, 3 a 5 dias após o cessamento do consumo de álcool e dura até 72 horas. Ela se caracteriza por confusão, agitação, febre, sudorese, taquicardia, hipertensão e alucinações. O óbito pode resultar de infecção concomitante, pancreatite, colapso cardiovascular ou traumatismo. O tratamento consiste na administração de lorazepam ou diazepam como descrito anteriormente para tremores e alucinações, além da correção das anormalidades hidreletrolíticas e da hipoglicemia, caso presente. Bloqueio concomitante de receptor β-adrenérgico com atenolol, 50 a 100 mg/dia, pode ser útil para pacientes com hipertensão persistente ou taquicardia.

INTOXICAÇÃO POR SEDATIVOS

Sedativos incluem barbitúricos, benzodiazepínicos, gama hidroxibutirato (GHB), propofol, metaqualona, glutetimida e hidrato de cloral. Os sinais clássicos de intoxicação por sedativos são estado confusional ou coma, depressão respiratória, hipotensão, hipotermia, pupilas reativas, nistagmo ou ausência de movimentos oculares, ataxia, disartria e hiporreflexia. A glutetimida ou doses muito altas de barbitúricos podem produzir pupilas grandes e fixas, e uma postura de descerebração ou decorticação pode ocorrer no coma induzido por sedativos. O diagnóstico de intoxicação por esse tipo de droga pode ser confirmado por análise toxicológica do sangue, da urina ou de aspirado gástrico, mas os níveis de sedativos de curta ação não se correlacionam com a gravidade clínica.

O tratamento é direcionado ao apoio da função respiratória e circulatória do paciente, enquanto a droga está sendo eliminada, principalmente pelo metabolismo hepático. Além disso, pacientes com intoxicação benzodiazepínica podem ser tratados com o antagonista de receptor benzodiazepínico flumazenil, 1 a 5 mg por via intravenosa durante 2 a 10 minutos, repetidos a cada 20 a 30 minutos, se necessário.

Complicações da intoxicação por sedativos incluem pneumonia aspirativa, hipotensão e insuficiência renal. No entanto, excluindo o desenvolvimento de tais complicações, os pacientes que chegam ao hospital com função cardiopulmonar adequada devem sobreviver sem sequelas.

ABSTINÊNCIA DE SEDATIVOS

Assim como o álcool, os sedativos podem produzir síndromes de abstinência manifestadas por estados confusionais, convulsões ou *delirium tremens* quando a ingestão é interrompida abruptamente. A probabilidade e a gravidade das síndromes de abstinência dependem da duração da administração, da dose e da meia-vida da droga, sendo mais intensas em pacientes tomando altas doses de drogas de ação intermediária ou curta por, pelo menos, várias semanas. Síndromes de abstinência costumam se desenvolver 1 a 3 dias após o cessamento do uso de sedativos de ação curta, mas podem não aparecer até uma semana ou mais com drogas de ação mais longa. A abstinência de sedativos pode ser confirmada pela incapacidade de uma dose normalmente sedativa ou hipnótica produzir sinais de intoxicação por sedativos (sedação, nistagmo, disartria ou ataxia). Sinais e sintomas de abstinência costumam ser autolimitados, mas mioclonia e convulsões – mais comuns em pacientes tomando uma dose de sedativo várias vezes ao dia – podem necessitar de tratamento.

OPIOIDE

Opioide (narcóticos) incluem morfina, heroína, codeína, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, meperidina, fentanil e metadona. Essas drogas podem produzir analgesia, alterações do humor, estados confusionais, coma, depressão respiratória, edema pulmonar, náusea e vômito, contração pupilar, hipotensão, retenção urinária e redução da motilidade gastrintestinal. Seu uso crônico está associado com tolerância e dependência física.

O exame de um paciente com intoxicação por opioide pode revelar marcas de picadas de agulha para administração intravenosa ou os sinais previamente mencionados, mas as características cardeais da *overdose* de opioide são **pupilas puntiformes**, que geralmente se contraem com luz forte, e depressão respiratória. Essas características também podem resultar de hemorragia pontina, mas a *overdose* de opioide pode ser distinguida pela resposta do paciente ao antagonista de opioide **naloxona** e pela capacidade de induzir movimentos oculares horizontais. Após a administração de naloxona, a dilatação pupilar e a recuperação da consciência ocorrem prontamente. Quando estão envolvidas grandes doses de opioides ou ingestões múltiplas da droga, no entanto, uma leve dilatação das pupilas pode ser o único efeito observado.

O tratamento consiste em administração intravenosa de naloxona, 0,4 a 0,8 mg, e, algumas vezes, apoio respiratório. Como a ação da naloxona pode ser de uma hora – e muitos opioides têm ação prolongada – a naloxona deve ser administrada novamente enquanto a condição do paciente exigir sua utilização. Com tratamento apropriado, os pacientes se recuperam sem problemas.

ANTICOLINÉRGICOS

Fármacos anticolinérgicos muscarínicos são usados para o tratamento de Parkinson (p. ex., triexifenidil), alergias (p. ex., difenil-hidramina) e distúrbios gastrintestinais (p. ex., diciclomina). Fármacos antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos e muitos anti-histamínicos também têm uma atividade anticolinérgica importante. Uma *overdose* de qualquer um desses agentes pode levar a um estado confusional com agitação, alucinações, pupilas fixas e dilatadas, visão borrada, pele e membranas mucosas secas, ruborização, febre, retenção urinária e taquicardia. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser confirmado por meio de análise toxicológica do sangue ou da urina. Os sintomas costumam se resolver de modo espontâneo, mas o tratamento pode ser necessário, principalmente se ocorrerem arritmias cardíacas com risco para a vida. Nesses casos, o inibidor da colinesterase fisostigmina pode reverter a anormalidade pela interferência com a degradação da acetilcolina. No entanto, a fisostigmina pode produzir bradicardia e convulsões, de modo que raramente é usada.

SIMPATOMIMÉTICOS

Os simpatomiméticos incluem cocaína, anfetamina, metanfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*), dextroanfetamina, metilfenidato, fentermina, fenfluramina, efedrina e antidepressivos. Alguns antidepressivos tricíclicos também têm efeitos anticolinérgicos. A intoxicação simpatomimética pode produzir um estado confusional com alucinações, hiperatividade motora, comportamento estereotipado e psicose paranoide. O exame físico costuma mostrar taquicardia, hipertensão e pupilas dilatadas. Hipertermia, tremor, convulsões e arritmias cardíacas podem ocorrer. Além disso, o uso de cocaína ou anfetamina pode estar associado com acidente vascular cerebral.

A agitação pode ser tratada com benzodiazepínicos, a psicose com haloperidol e a hipertensão com nitroprussiato de sódio ou fentolamina.

ALUCINÓGENOS

Os alucinógenos incluem dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina, mescalina, fenciclidina (PCP), quetamina, ibogaína e bufotenina. A maioria não produz estados confusionais que levem à procura de cuidados médicos, mas a PCP pode ser uma exceção. As características clínicas da intoxicação por PCP incluem tontura, agitação, desorientação, amnésia, alucinações, paranoia e comportamento violento. O exame neurológico pode mostrar pupilas grandes ou pequenas, nistagmo horizontal ou vertical, ataxia, aumento do tônus muscular, analgesia, hiper-reflexia e mioclonia. Em casos graves, as complicações incluem hipertensão, hipertermia maligna, *status* epilético, coma e morte. Benzodiazepínicos podem ser úteis para a sedação e o tratamento dos espasmos musculares; anti-hipertensivos, anticonvulsivantes e dantrolene (para a hipertermia maligna) podem ser necessários. Sinais e sintomas costumam se resolver em 24 horas.

INALANTES

Os inalantes incluem solventes voláteis (p. ex., cola), nitritos voláteis (p. ex., nitrito de amila), anestésicos (p. ex., clorofórmio, óxido nitroso) e propelentes. Suas ações farmacológicas são diversas, mas a maioria pode produzir euforia, seguida de depressão e, algumas vezes, comprometimento respiratório. A abstinência pode estar associada com irritabilidade, ansiedade, tremor e convulsões. Não existe tratamento específico.

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

HIPOTIREOIDISMO

A causa mais comum de hipotireoidismo é a **tireoidite de Hashimoto**, um distúrbio autoimune. Sinais e sintomas incluem fadiga, depressão, ganho de peso, constipação, bradicardia, pele seca e perda de cabelos (**Figura 4-2**). Hipotireoidismo profundo pode produzir um estado confusional, coma ou demência. Distúrbios cognitivos incluem falta de expressão emocional, retardo psicomotor, agitação e psicose "**loucura mixedematosa**"). O exame neurológico pode mostrar disartria, surdez ou ataxia, mas a anormalidade mais característica é o retardo no relaxamento dos reflexos tendinosos. Quando não tratada, a condição pode progredir para convulsões, coma e óbito.

As anormalidades laboratoriais incluem níveis séricos baixos dos hormônios da tireoide – tri-iodo-



▲ **Figura 4-2** Características clínicas do hipotireoidismo. A paciente apresenta falta de expressão facial, além de palidez, pele seca, perda de cabelo na região lateral das sobrancelhas, edema facial, alargamento do nariz e queda palpebral. (Wolff K, Goldsmith LA, Katz, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.)

tironina (T_3) e tetraiodotironina (T_4) – e aumento do nível do hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*). Hipotermia, hipoglicemia, hiponatremia e acidose respiratória podem ocorrer. A proteína no LCS encontra-se aumentada, e a pressão do LCS ocasionalmente está aumentada. O tratamento é o da causa precipitante e do distúrbio tireóideo subjacente. A psicose mixedematosa e o coma envolvem a administração intravenosa de levotiroxina (400 μg, depois 50 a 100 μg ao dia) e hidrocortisona (100 mg, depois 25 a 50 mg a cada oito horas) para a insuficiência suprarrenal associada.

HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo com frequência é decorrente da **doença de Graves**, um distúrbio autoimune que causa ansiedade, palpitações, sudorese e perda de peso. A exacerbação do hipertireoidismo (**Figura 4-3**) pode causar um estado confusional, coma ou óbito. Em pacientes mais jovens, agitação, alucinações e psicoses são comuns (**crise tireotóxica ativa**), enquanto aqueles com mais de 50 anos tendem a ser embotados e deprimidos (**crise tireotóxica apática**). Podem ocorrer convulsões. O exame neurológico mostra um tremor fisiológico (de ação) exagerado e hiper-reflexia, mas clônus de tornozelo e respostas plantares extensoras são raros. O diagnóstico é confirmado por aumento de T_4 e T_4 livre, T_3 e T_3 livre no soro e TSH baixo. O

tratamento inclui correção da hipertermia e dos distúrbios hidreletrolíticos, e administração de fármacos antitireoidianos (propiltiouracil ou metimazol) e iodo para inibir a síntese e a secreção do hormônio da tireoide, colestiramina para promover a eliminação de T_4, propanolol para a taquicardia, e hidrocortisona para a insuficiência suprarrenal associada. O distúrbio de base que precipitou a crise tireotóxica também deve ser identificado e corrigido.


A


B

▲ **Figura 4-3** Características clínicas do hipertireoidismo. O paciente apresenta (**A**) oftalmopatia com exoftalmia (proptose) e (**B**) mixedema pré-tibial. (De Brunicardi CF, Andersen DK, Billiar TR, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.)

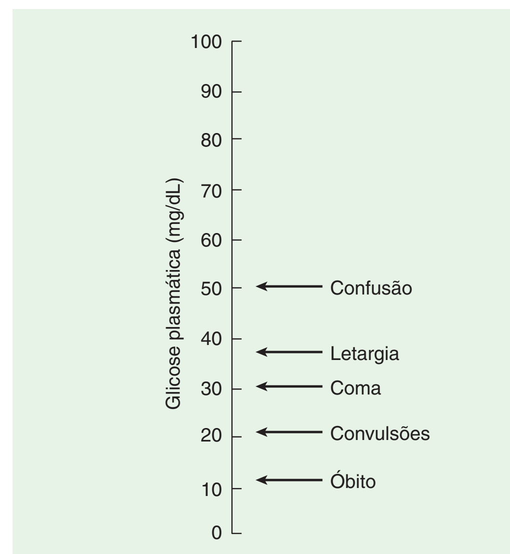
HIPOGLICEMIA

O tratamento imediato da hipoglicemia é essencial, pois a encefalopatia hipoglicêmica pode progredir rapidamente de um estágio reversível para um estágio irreversível, e um tratamento definitivo pode ser rápida e facilmente administrado.

A causa mais comum é a ***overdose* de insulina** em pacientes diabéticos, mas fármacos hipoglicemiantes orais, alcoolismo, má nutrição, insuficiência hepática, insulinoma e fibromas não secretores de insulina, sarcomas ou fibrossarcomas também podem ser responsáveis. Sintomas neurológicos se desenvolvem em minutos a horas. Embora não possa ser demonstrada uma correlação direta entre os níveis de glicose sanguínea e a gravidade da disfunção neurológica, níveis de hipoglicemia prolongada de 30 mg/dL ou mais baixos levam, invariavelmente, a danos cerebrais irreversíveis.

Achados clínicos

Sinais precoces de hipoglicemia incluem taquicardia, sudorese e dilatação pupilar, que podem ser seguidos por um estado confusional com sonolência ou agitação (**Figura 4-4**). A disfunção neuroló-



▲ **Figura 4-4** Relação entre as concentrações de glicose no sangue e o comprometimento da consciência. Notar que, assim que a hipoglicemia se torna sintomática, mesmo pequenas alterações na glicose plasmática levam a complicações neurológicas cada vez mais graves. (Modificada de Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009.)

gica progride de forma rostrocaudal (ver Capítulo 3, Coma) e pode imitar uma lesão tipo massa causando herniação transtentorial. O coma inicia com espasticidade, respostas plantares extensoras e postura de decorticação ou descerebração. Sinais de disfunção do tronco cerebral aparecem, subsequentemente, incluindo movimentos oculares anormais e perda dos reflexos pupilares. Depressão respiratória, bradicardia, hipotonia e hiporreflexia sobrevêm ao final, quando o ponto de lesão cerebral irreversível está iminente. O coma hipoglicêmico pode estar associado a sinais neurológicos e crises convulsivas focais ou generalizadas.

Tratamento

O diagnóstico é confirmado pela medida dos níveis sanguíneos de glicose, mas glicose intravenosa (50 mL de dextrose a 50%) deve ser administrada *imediatamente*, sem esperar pela determinação da glicemia. Uma melhora no nível de consciência é evidente em minutos após a administração da glicose em pacientes com encefalopatia hipoglicêmica reversível. As consequências de uma piora inadvertida que, mais tarde, é comprovadamente uma encefalopatia hiperglicêmica, nunca são tão graves quanto o não tratamento da hipoglicemia.

HIPERGLICEMIA

Duas síndromes hiperglicêmicas, a **cetoacidose diabética** e a **hiperglicemia hiperosmolar não cetótica**, podem produzir encefalopatia ou coma. Ambas as síndromes, que se diferenciam por uma variedade de características clínicas e laboratoriais (**Tabela 4-6**), podem ser a manifestação de apresentação do diabetes. Comprometimento do metabolismo cerebral, coagulação intravascular decorrente de hiperviscosidade e edema cerebral decorrente de rápida correção da hiperglicemia contribuem com a patogênese. Enquanto a gravidade da hiperosmolaridade se correlaciona bem com a depressão da consciência, isso não ocorre com o grau da acidose sistêmica.

Achados clínicos

Os sintomas incluem visão borrada, pele seca, anorexia, poliúria e polidipsia. O exame físico pode demonstrar hipotensão ou outros sinais de desidratação, em especial na hiperglicemia hiperosmolar não cetótica. Uma respiração profunda e rápida (Kussmaul) caracteriza a cetoacidose diabética. Os distúrbios da consciência variam de confusão leve a coma. Sinais neurológicos focais e convulsões generalizadas ou focais são comuns na hiperglicemia hiperosmolar não cetótica. Os achados laboratoriais encontram-se resumidos na Tabela 4-6.

Tabela 4-6 Características das encefalopatias hiperglicêmicas

	Cetoacidose diabética	Estado hiperosmolar não cetótico
Idade do paciente	Jovem	Meia-idade a idoso
Tipo de diabetes	De início juvenil ou insulinodependente	Início na idade adulta
Glicemia (mg/dL)	300 a 600	> 800
Osmolalidade do soro (mOsm/L)	< 350	> 350
Cetose	+	–
Acidose metabólica	+	–
Coma	Incomum	Comum
Sinais neurológicos focais	–	+
Convulsões	–	+

+, presente; –, ausente.

Tratamento

O tratamento da cetoacidose diabética inclui a administração intravenosa de insulina regular (0,15 unidade/kg, seguida de 0,1 unidade/kg/h), líquido (solução salina a 0,9%, 1 L/h durante 1 a 2 horas, seguido de 300 a 400 mL/h), potássio (10 a 30 mEq/h durante duas horas, iniciando depois que a acidose tiver começado a se resolver) e antibióticos para infecções concomitantes. O tratamento é ajustado de acordo com a necessidade, com base na monitoração da glicose e das cetonas urinárias, do pH arterial e da glicose sanguínea, da acetona, do bicarbonato, dos eletrólitos e da ureia. Os óbitos geralmente estão relacionados a sepse, complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares, ou insuficiência renal. Na hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, a reposição de líquido é o mais importante; é administrada uma solução salina a 0,45 %, exceto para pacientes com colapso circulatório, que devem receber solução salina normal. Deve ser feita a reposição de potássio e fósforo, se indicado. É necessário menos insulina que na cetoacidose diabética. O óbito, quando ocorre, geralmente é causado por doença coexistente ou retardo no tratamento decorrente de erro de diagnóstico.

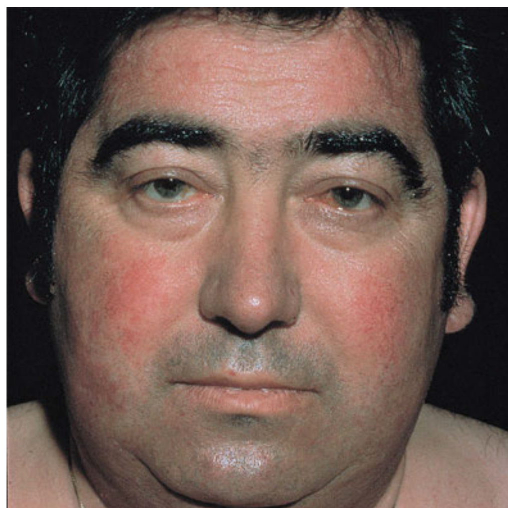
HIPOADRENALISMO

Insuficiência adrenocortical (**doença de Addison**) produz fadiga, fraqueza, perda de peso, anorexia, hiperpigmentação da pele, hipotensão, náusea e vômito, dor abdominal e diarreia ou constipação. Manifes-

tações neurológicas incluem estados confusionais, convulsões ou coma. O tratamento consiste na administração de hidrocortisona e na correção da hipovolemia, da hipoglicemia, dos distúrbios eletrolíticos e das doenças precipitantes.

HIPERADRENALISMO

Hiperadrenalismo (**síndrome de Cushing**) geralmente resulta da administração de glicocorticoides exógenos. As características clínicas incluem fácies em lua cheia com rubor facial (**Figura 4-5**), obesidade troncular, hirsutismo, irregularidades menstruais, hipertensão, fraqueza, estrias cutâneas, acne e equimoses. Distúrbios neuropsiquiátricos são comuns e incluem depressão ou euforia, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória, psicose, delírios e alucinações. O diagnóstico pode ser confirmado por um teste de supressão de dexametasona, pelo nível urinário de cortisol livre de 24 horas ou por um teste noturno de cortisol salivar. As determinações do hormônio adrenocorticotrófico no soro (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*) distinguem as causas suprarrenais das causas hipofisárias do hiperadrenalismo, e uma imagem por ressonância magnética (RM) é usada para localizar tumores hipofisários ou outros tumores secretores de ACTH. As opções de tratamento dependem da causa e incluem ressecção transesfenoidal ou radioterapia estereotática de adenomas hipofisários, e ressecção laparoscópica de neoplasias suprarrenais secretoras de cortisol ou tumores ectópicos secretores de ACTH.



▲ **Figura 4-5** Fácies em lua cheia (redonda, cheia, edemaciada) e rubor facial na síndrome de Cushing. (De Wolff K, Johnson RA. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.)

DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS

HIPONATREMIA

Achados clínicos

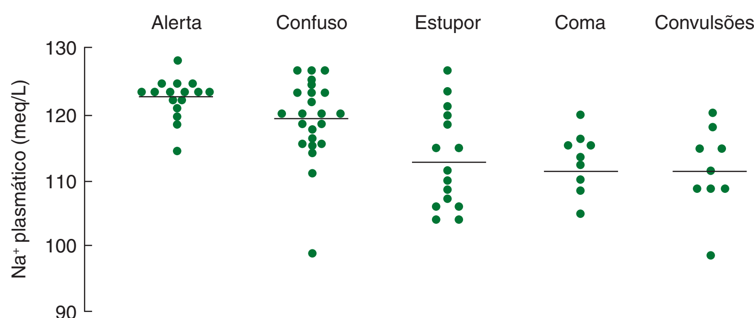
Hiponatremia, especialmente quando aguda, leva ao edema cerebral em decorrência da hiposmolaridade do líquido extracelular. As causas incluem hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal, drogas (p. ex., diuréticos tiazídicos, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, *ecstasy*) e síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH, de *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*). A hiponatremia produz cefaleia, letargia, confusão, fraqueza, cãibras musculares, náusea e vômito. Os sinais neurológicos incluem estado confusional ou coma, papiledema, tremor, asterixe, rigidez e respostas plantares extensoras, convulsões focais ou generalizadas e, ocasionalmente, déficits neurológicos focais. Complicações neurológicas costumam estar associadas com níveis séricos de sódio inferiores a 120 mEq/L (**Figura 4-6**), mas podem ser observadas após uma queda rápida para 130 mEq/L; a hiponatremia crônica, por sua vez, pode ser assintomática com níveis de até 110 mEq/L.

Tratamento

O tratamento é mais eficaz quando se corrige a causa de base da hiponatremia. A conduta imediata inclui restrição de água ou, para sintomas graves, infusão de solução salina hipertônica com ou sem furosemida por via intravenosa. A correção excessivamente rápida da hiponatremia pode levar à **mielinólise pontina central** (**síndrome da desmielinização osmótica**), um distúrbio da substância branca caracterizado por estado confusional, paraparesia ou quadriparesia, disartria, disfagia, hiper ou hiporreflexia e respostas extensoras plantares. Muitos casos podem resultar em uma síndrome *locked-in* (ver Capítulo 3, Coma), coma ou óbito. A RM pode mostrar lesões da substância branca pontina ou extrapontina. Não há tratamento para a mielinólise pontina central, de modo que a prevenção é essencial e pode ser melhor obtida pela restrição de ingestão de água e com o uso de pequenas quantidades de solução salina para aumentar a concentração sorológica de sódio entre 125 e 130 mmol/L, a uma taxa que não deve exceder 8 mmol/L/dia.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia pode resultar de hiperparatireoidismo primário, mieloma múltiplo, ou tumores que secretam proteína relacionada com o hormônio da paratireoide. Os sintomas incluem sede, poliúria, constipação e dor no flanco decorrente de nefrolití-



▲ **Figura 4-6** Relação entre a concentração sorológica de sódio e as manifestações neurológicas da hiponatremia. (Reproduzida, com permissão, de Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurologic manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine*. 1976;55:121-129.)

ase. Os sintomas neurológicos sempre estão presentes com níveis de cálcio superiores a 17 mg/dL (8,5 mEq/L) e incluem cefaleia, fraqueza e letargia.

O exame físico pode mostrar desidratação, distensão abdominal, sinais neurológicos focais, fraqueza miopática e um estado confusional que pode progredir para o coma. Convulsões são raras. A miopatia poupa os músculos bulbares, e os reflexos normalmente são normais. O diagnóstico é confirmado por um nível sérico de cálcio elevado e, algumas vezes, por níveis diminuídos de hormônios da paratireoide e um intervalo QT curto no eletrocardiograma (ECG). Hipercalcemia grave em pacientes com função cardíaca e renal normal é tratada por meio de hidratação intravenosa vigorosa com solução salina a 0,45 ou 0,9% e, geralmente, requer monitoração da pressão venosa central. Bifosfonados são adicionados para o tratamento da hipercalcemia associada com processos malignos.

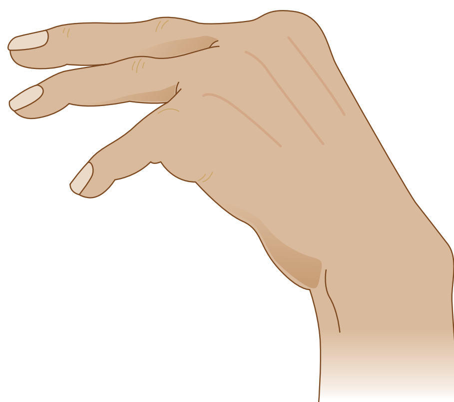
HIPOCALCEMIA

Os sintomas incluem irritabilidade, *delirium*, psicose com alucinações, depressão, náusea e vômito, dor abdominal e parestesias da região ao redor da boca e das extremidades distais. Os sinais físicos mais característicos são os mesmos da **tetania** franca ou latente. A hiperexcitabilidade neural é demonstrada pela contração dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial (VII) anterior à orelha (**sinal de Chvostek**). **Espasmo carpopedal** (**Figura 4-7**) pode ocorrer espontaneamente ou após isquemia de um membro induzida por torniquete (**sinal de Trousseau**). Cataratas e papiledema algumas vezes estão presentes, e há relatos de coreia. Convulsões ou laringospasmo podem ser fatais. Os níveis séricos de cálcio estão abaixo de 9 mg/dL (4,5 mEq/L), mas o cálcio total no soro também está diminuído em uma hipoalbuminemia, sem afetar o cálcio ionizado, e, nesse caso, a hipocalcemia é assintomática. O ECG mostra um intervalo QT longo. O tratamento é feito com gluconato de cálcio intravenoso, 10 a 15 mg/kg por infusão intravenosa durante 4 a 6 horas. As convulsões, quando presentes, são tratadas com fenitoína ou fenobarbital.

DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

A encefalopatia de Wernicke costuma ser uma complicação do alcoolismo crônico, mas também ocorre em outros distúrbios associados com má nutrição, como câncer, e após cirurgia bariátrica. Ela é causada por deficiência de **tiamina** (vitamina B_1). As alterações patológicas incluem perda neuronal, desmielinização e gliose na substância cinzenta periventricular. Pode haver proliferação de pequenos vasos sanguíneos e petéquias hemorrágicas. As áreas mais comumente envolvidas são tálamo medial, corpos mamilares,



▲ **Figura 4-7** Espasmo carpal, um sinal de tetania (hiperexcitabilidade neuronal) na hipocalcemia. (De Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.)

substância cinzenta periaquedutal, vermis cerebelar e núcleos oculomotor, abducente e vestibular.

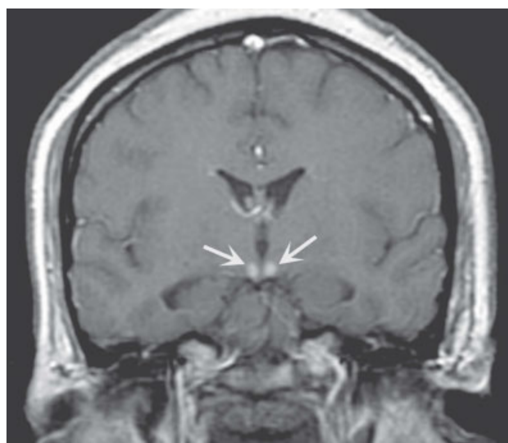
Achados clínicos

A síndrome clássica compreende a tríade: **oftalmoplegia**, **ataxia** e **estado confusional**. As anormalidades mais comuns são nistagmo, paralisia do nervo abducente (VI) e paralisia do olhar horizontal ou combinado horizontal-vertical. A ataxia afeta principalmente a marcha; a ataxia dos braços é incomum, assim como a disartria. O exame do estado mental revela confusão global com um distúrbio importante da memória imediata e da memória recente. O estado confusional progride até o coma em uma pequena porcentagem dos pacientes. A maioria dos pacientes tem neuropatia associada, sem abalos mioclônicos na região do tornozelo. Hipotermia e hipotensão podem ocorrer em decorrência do envolvimento hipotalâmico. Anormalidades pupilares, incluindo leve anisocoria ou uma reação lenta à luz, ocasionalmente são observadas. O esfregaço de sangue periférico pode mostrar uma anemia macrocítica, e a RM pode mostrar atrofia dos corpos mamilares (**Figura 4-8**).

Tratamento

O tratamento requer a administração imediata de tiamina. Uma dose inicial de 100 mg é administrada por via intravenosa, antes ou com dextrose, para evitar precipitação ou exacerbação do distúrbio. A tiamina por via parenteral é mantida por vários dias. A necessidade de manutenção da tiamina, cerca de 1 mg/dia, geralmente está disponível na dieta, embora a absorção entérica da tiamina em alcoólicos esteja prejudicada.

Após o tratamento, as anormalidades oculares geralmente começam a melhorar em um dia, e a ataxia e a confusão melhoram dentro de uma semana. Oftalmoplegia, nistagmo vertical e confusão aguda são completamente reversíveis, em geral no período de um mês. O nistagmo horizontal e a ataxia, no entanto, se resolvem completamente em apenas 40% dos casos. A principal complicação a longo prazo da encefalopatia de Wernicke é a síndrome de Korsakoff (ver Capítulo 5, Demência e distúrbios amnésicos).



▲ **Figura 4-8** RM coronal ponderada em T1 com contraste, mostrando realce anormal dos corpos mamilares (***setas***) em um paciente com encefalopatia de Wernicke. (De Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.)

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B_{12}

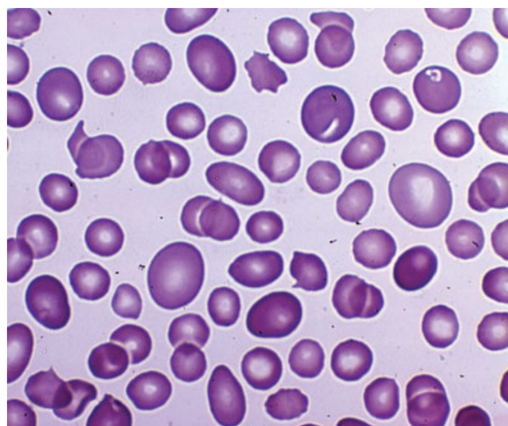
A deficiência de vitamina B_{12} (cianocobalamina) produz neuropatia periférica, degeneração aguda combinada da medula espinal (doença de sistemas combinados) afetando os tratos corticospinais e as colunas dorsais, ambliopia nutricional (perda visual) e disfunção cognitiva que varia de um leve estado confusional até demência ou psicose ("**loucura megaloblástica**"). Anormalidades neurológicas podem preceder o desenvolvimento de uma anemia macrocítica. A causa mais frequente de deficiência de vitamina B_{12} é a **anemia perniciosa**, um defeito na produção do fator intrínseco associado com gastrite atrófica, anticorpos anti-células parietais e acloridria, que são mais comuns naqueles indivíduos com ascendência do norte europeu. Outras causas incluem ressecção gástrica e dieta vegana.

Achados clínicos

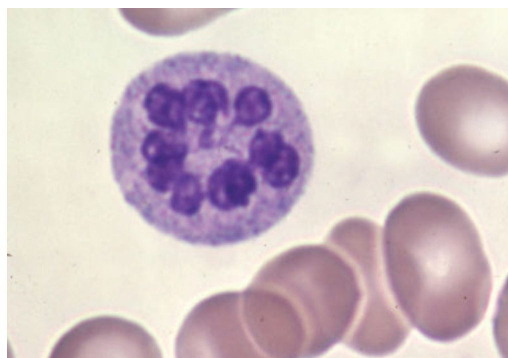
Os sintomas de apresentação geralmente são causados pela anemia ou por tortura em posição ortostática, mas também podem ser neurológicos. Parestesias distais, ataxia da marcha, uma sensação de faixa apertando ao redor do tronco ou dos membros e o sinal de **Lhermitte** (uma sensação semelhante ao choque ao longo da coluna, precipitada pela flexão do pescoço) podem estar presentes. O exame físico pode mostrar febre baixa, glossite, descoloração cutânea amarelada e hiperpigmentação cutânea. O envolvimento cerebral leva a confusão mental, depressão, agitação ou psicose com alucinações. O envolvimento da medula espinal se manifesta por meio de comprometimento da sensibilidade vibratória e do senso de posição articular, ataxia sensorial da marcha e paraparesia espástica com respostas extensoras plantares. O envolvimento de nervos periféricos associado pode levar a perda dos reflexos tendinosos nas pernas e retenção urinária.

Achados laboratoriais

Anormalidades hematológicas (**Figura 4-9**) incluem anemia macrocítica, leucopenia com neutrófilos hipersegmentados e trombocitopenia com plaquetas gigantes. Como a deficiência de folato pode causar



A



B

▲ **Figura 4-9** Esfregaço de sangue periférico de um paciente com deficiência de vitamina B_{12}, mostrando macrócitos ovais (**A**) e neutrófilos hipersegmentados (**B**). (De Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010.)

alterações idênticas, o diagnóstico deve ser confirmado pelo nível sérico de vitamina B_{12}. Quando esse nível está baixo (< 100 pg/mL), um **teste de Schilling** determina se a causa é uma absorção intestinal defeituosa de vitamina B_{12} (como na anemia perniciosa). Na anemia perniciosa, a excreção urinária de vitamina B_{12} é anormalmente baixa, e essa anormalidade pode ser corrigida pela coadministração de fator intrínseco. O diagnóstico pode ser difícil quando os sintomas cerebrais ocorrem sem anemia ou doença da medula espinal, o que requer que o nível de vitamina B_{12} seja determinado de rotina em pacientes com distúrbios cognitivos, mielopatia ou neuropatia periférica, independentemente de a anemia estar presente. Uma RM ponderada em T1 pode apresentar realce de contraste no cordão posterior em caso de mielopatia B_{12} (Figura 10-9) e anormalidades do sinal de T2 na encefalopatia B_{12}, que se resolvem com o tratamento.

Tratamento

O tratamento das manifestações neurológicas é feito por administração intramuscular imediata de **cianocobalamina**, assim que o sangue tiver sido coletado para determinação do nível sérico de vitamina B_{12}. As injeções diárias são continuadas por uma semana, e um teste de Schilling é realizado para determinar a causa da deficiência. Se, como na anemia perniciosa, a deficiência não puder ser corrigida por complementação dietética ou tratamento da causa de base (p. ex., má absorção intestinal), administra-se semanalmente uma injeção de vitamina B_{12} (normalmente 100 μg) durante vários meses e, posteriormente, a intervalos mensais. Como alternativa, pode ser realizado um tratamento oral com 100 a 250 μg/dia, pois, mesmo na presença de um distúrbio de absorção, isso pode fornecer 5 μg/dia. A reversibilidade das complicações neurológicas depende de sua duração, e as anormalidades presentes por mais de um ano têm menor probabilidade de melhorar com o tratamento.

A encefalopatia pode começar a melhorar dentro de 24 horas após a primeira dose de vitamina B_{12}, mas a recuperação neurológica completa, quando ocorre, pode levar vários meses.

INSUFICIÊNCIA DE SISTEMAS ORGÂNICOS

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática ocorre como uma complicação de cirrose, *shunts* portossistêmicos, hepatite crônica ativa ou necrose hepática fulminante após hepatite viral. O alcoolismo é o distúrbio de base mais comum. A síndrome pode ser crônica e progressiva ou ter início súbito; no último caso, os fatores precipitantes frequentes são hemorragia gastrintestinal, infecção sistêmica, desidratação e sedativos. Doenças hepáticas produzem sintomas cerebrais pelo comprometimento dos mecanismos de desintoxicação hepatocelular ou por meio de *shunting* portossistêmico do sangue venoso. Como resultado, a amônia e talvez outras toxinas nitrogenadas se acumulam no sangue e se difundem para dentro do cérebro, onde parecem causar tumefação astrocitária e edema cerebral.

Achados clínicos

Os sintomas da encefalopatia podem preceder os sintomas sistêmicos, como náusea, anorexia e perda de peso. Sangramento gastrintestinal recente, consumo de alimentos ricos em proteínas, uso de sedativos ou diuréticos ou infecção sistêmica podem causar descompensação clínica.

O exame físico pode revelar sinais sistêmicos de doença hepática. Distúrbios cognitivos incluem

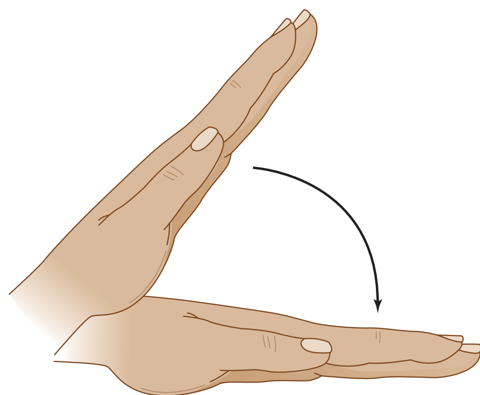
sonolência, agitação e coma. Os reflexos oculares geralmente são ativos. Nistagmo, desvio ocular tônico para baixo e movimentos oculares não conjugados podem ser observados. O sinal neurológico mais útil de um distúrbio metabólico, embora restrito à doença hepática, é a **asterixe** (**Figura 4-10**) – um tremor em batimento das mãos dorsifletidas ou dos pés, que resulta de um comprometimento do controle postural. Outras anormalidades motoras incluem tremor, mioclonia, rigidez paratônica, espasticidade, postura decorticada ou descerebrada, e respostas extensoras plantares. Podem ocorrer sinais neurológicos, assim como convulsões focais ou generalizadas.

Achados laboratoriais

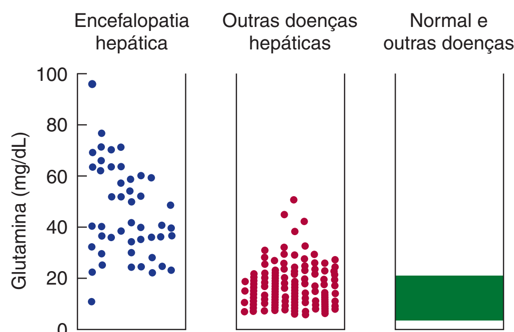
Estudos laboratoriais mostram uma elevação de bilirrubinas séricas, transaminases, amônia, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP), além de alcalose respiratória. A anormalidade mais específica do LCS é um nível aumentado de **glutamina** (**Figura 4-11**). O eletroencefalograma (EEG) pode apresentar lentificação difusa, com ondas trifásicas.

Tratamento

Os fatores subjacentes que podem ter precipitado a descompensação aguda (discutida previamente) devem ser corrigidos e, quando indicado, a coagulopatia deve ser revertida com plasma fresco congelado ou vitamina K. A encefalopatia é tratada com **rifaximina**, um antibiótico de baixa absorção que reduz a quantidade de bactérias que produzem amônia no colo (200 mg por via oral, três vezes ao dia), e **lactulose**, um dissacarídeo não absorvível que reduz o pH do colo e a absorção da amônia (20 a 30 g por via oral ou retal, 3 a 4 vezes ao dia). A rifaximina também



▲ **Figura 4-10** Asterixe, um tremor em batida das mãos ou dos pés em extensão, frequentemente está associada com encefalopatia hepática, mas pode ser observada em vários distúrbios metabólicos.



▲ **Figura 4-11** Variação das concentrações de glutamina no LCS na doença encéfalo-hepática. (Reproduzida, com permissão, de Plum F. The CSF in hepatic encephalopathy. *Exp Biol Med*. 1971;4:34-41.)

pode reduzir o tempo de recorrência em pacientes em remissão de uma encefalopatia hepática. Uma restrição dietética severa de proteínas não é recomendada. O transplante de fígado é necessário em alguns casos. Na encefalopatia hepática, o prognóstico está mais bem correlacionado com a gravidade da disfunção hepatocelular do que com a disfunção neurológica.

UREMIA

Insuficiência renal, especialmente quando tem início agudo ou se for rapidamente progressiva, pode produzir encefalopatia ou coma com hiperventilação e manifestações motoras acentuadas. Essas manifestações incluem tremor, asterixe, mioclonias e tetania. Convulsões focais ou generalizadas e sinais neurológicos focais são comuns, podendo ocorrer uma postura decorticada ou descerebrada. As anormalidades laboratoriais incluem aumento sérico de ureia, creatinina e potássio, além de acidose metabólica, mas sua gravidade se correlaciona muito pouco com os sintomas. O EEG apresenta uma lentidão difusa, e podem aparecer ondas trifásicas, pontas paroxísticas e ondas agudas.

A abordagem aguda inclui hidratação e restrição de proteínas e de sal, além do tratamento de complicações como as convulsões. A conduta a longo prazo requer reversão da causa (p. ex., obstrução do trato urinário), diálise ou transplante renal. Embora a diálise reverta a encefalopatia, a melhora clínica com frequência está retardada em relação à normalização da ureia e da creatinina no soro. A própria diálise pode produzir uma encefalopatia, denominada **síndrome de desequilíbrio da diálise**, a qual parece resultar da hiposmolaridade. Isso é comum na primeira diálise de um paciente, podendo ser prevenida com a correção mais gradual da uremia, ou com o uso de períodos de diálise mais curtos, a taxas de fluxo sanguíneo reduzidas.

ENCEFALOPATIA PULMONAR

Pacientes portadores de doença pulmonar, distúrbios do tronco cerebral ou neurológicos, que afetam a função respiratória, podem desenvolver encefalopatia relacionada à hipoventilação. Os sintomas incluem cefaleia, confusão e sonolência. Os exames mostram papiledema, asterixe ou mioclonias, e um estado confusional ou coma. Os reflexos tendinosos muitas vezes estão reduzidos, mas sinais piramidais podem estar presentes; convulsões ocorrem ocasionalmente. A gasometria arterial mostra acidose respiratória. O tratamento envolve apoio ventilatório para diminuir a hipercapnia e manter uma oxigenação adequada.

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O tratamento de uma insuficiência de órgão por meio de transplante pode levar a estados confusionais agudos, como consequência de complicações cirúrgicas, tratamento com fármacos imunossupressores, acidente vascular cerebral, infecção oportunista, distúrbios linfoproliferativos ou rejeição do transplante. Os problemas encontrados dependem do tempo em relação ao transplante e do órgão transplantado.

Complicações cirúrgicas que podem produzir encefalopatia incluem hipotensão, hipoxia, tromboembolismo e embolismo gasoso, sendo mais comuns em transplantes cardíacos e hepáticos.

Fármacos imunossupressores usados para prevenir a rejeição do transplante podem causar estados confusionais agudos, por meio de efeitos diretos sobre o sistema nervoso, ou como uma consequência do comprometimento imunológico. Ciclosporina e tacrolimus produzem encefalopatia que pode estar associada com convulsões, tremor, distúrbios visuais, fraqueza, sintomas sensoriais ou ataxia. A RM mostra anormalidades na substância branca subcortical. Os sintomas com frequência estão associados com níveis excessivamente altos do fármaco no sangue e podem melhorar com a redução da dosagem. Corticosteroides podem produzir psicose, que pode responder à dexametasona. Algumas vezes, a abstinência de corticosteroides está associada a letargia, cefaleia, mialgia e artralgia. O imunossupressor OKT3 causa encefalopatia, meningite asséptica e convulsões. Gabapentina, frequentemente, é usada para o tratamento de convulsões em receptores de transplantes, em decorrência de sua relativa falta de interação farmacocinética com outros fármacos, que muitas vezes são administrados a esses pacientes.

Infecções causando estados confusionais são mais proeminentes após transplante de medula óssea, mas também são comuns após transplantes de outros órgãos. Elas são comparativamente raras no primeiro mês após o transplante e, quando ocorrem, costumam refletir infecção preexistente no receptor ou no órgão doador, ou uma complicação perioperatória. Dentro desse período, os microrganismos mais frequentes são bactérias gram-negativas, vírus herpes simples e fungos. Infecções oportunistas são mais comuns entre 1 e 6 meses após o transplante, incluindo meningite ou encefalite aguda por *Listeria*, meningite crônica por *Cryptococcus* ou *Mycobacterium tuberculosis*, e abscessos cerebrais relacionados com infecção por *Aspergillus*, *Nocardia* ou *Toxoplasma*. Passados seis meses, podem ser observadas infecções por citomegalovírus, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Listeria* ou *Nocardia*.

O **distúrbio linfoproliferativo após transplante** está relacionado com imunossupressão e pode estar associado com linfoma primário do sistema nervoso central (SNC).

Uma **rejeição ao transplante** também pode produzir encefalopatia, especialmente em receptores de transplantes renais.

MENINGITE, ENCEFALITE E SEPSE

MENINGITE BACTERIANA

Meningite bacteriana é a principal causa de estados confusionais agudos, e seu diagnóstico precoce é crucial para um bom resultado. Condições predisponentes incluem infecção sistêmica (principalmente respiratória) ou infecção parameníngea, traumatismo craniano, defeitos anatômicos meníngeos, neurocirurgia prévia, câncer, alcoolismo e outros estados imunodeficitários. Os microrganismos etiológicos variam com a idade e a presença de condições predisponentes (**Tabela 4-7**).

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

As bactérias normalmente conseguem acessar o SNC pela colonização de membranas mucosas da nasofaringe, levando a uma invasão tecidual local, bacteremia e disseminação hematogênica do espaço subaracnoide. A *Listeria* é uma exceção, pois ela é ingerida. As bactérias também podem se disseminar diretamente para as meninges, por defeitos anatômicos do crânio ou a partir de locais parameníngeos, como os seios paranasais ou a orelha média. Cápsulas bacterianas de polissacarídeos, lipopolissacarídeos e outras proteínas de membrana podem contribuir com a invasão bacteriana e a virulência. Os baixos níveis de anticorpos e complemento presentes no LCS são inadequados para conter a infecção. A resposta inflamatória resultante está associada com a liberação de citocinas inflamatórias, que promovem permeabilidade da barreira hematoencefálica, edema cerebral vasogênico, alterações no fluxo sanguíneo cerebral e, talvez, toxicidade neuronal direta.

Patologicamente, a meningite bacteriana se caracteriza por infiltração leptomeníngea e perivascular

com leucócitos polimorfonucleares e por um exsudato inflamatório. Essas alterações tendem a ser mais evidentes sobre as convexidades cerebrais na infecção por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus* e, na base cerebral, por *Neisseria meningitidis*. Edema cerebral, hidrocefalia e infarto cerebral podem ocorrer, embora a invasão bacteriana do parênquima cerebral seja rara.

Tabela 4-7 Agentes etiológicos e tratamento empírico na meningite bacteriana

Idade ou condição	Agentes etiológicos	Antibióticos de escolha
Recém-nascido	Estreptococo grupo B Bacilos gram-negativos *L. monocytogenes*	Ampicilina[a] + Ceftriaxona[b] ou cefotaxima[c]
Criança	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* *H. influenzae*	Ceftriaxona[b] ou cefotaxima[c] + Vancomicina[d]
Adulto $<$ 50 anos	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Ceftriaxona[e] ou cefotaxima[f] + Vancomicina[d]
Adulto $>$ 50 anos	*S. pneumoniae* *L. monocytogenes* Bacilos gram-negativos	Ceftriaxona[e] ou cefotaxima[f] + Vancomicina[e] + Ampicilina[g]
Distúrbio da imunidade celular	*L. monocytogenes* Bacilos gram-negativos	Ceftriaxona[e] ou cefotaxima[f] + Vancomicina[d] + Ampicilina[g]
Traumatismo craniano, neurocirurgia ou derivação de LCS	Estafilococos Bacilos gram-negativos *S. pneumoniae*	Vancomicina[d] + Ceftazidima[h]

[a]A dose de ampicilina para recém-nascidos é de 100 mg/kg a cada oito horas.
[b]A dose de ceftriaxona para recém-nascidos e crianças é de 50 a 100 mg/kg por via IV a cada 12 horas.
[c]A dose de cefotaxima para recém-nascidos e crianças é de 50 mg/kg por via IV a cada 12 horas.
[d]A dose de vancomicina é de 15 mg/kg a cada seis horas até um máximo de 4 g por dia.
[e]A dose de ceftriaxona para adultos é de 2 g por via IV a cada seis horas.
[f]A dose de cefotaxima para adultos é de 2 g por via IV a cada seis horas.
[g]A dose de ampicilina para adultos é de 2 g por via IV a cada quatro horas.
[h]A dose de ceftazidima é de 50 a 100 mg/kg (até um máximo de 2 g) por via IV a cada oito horas.

Achados clínicos

Quando da apresentação, a maioria dos pacientes tem sintomas de meningite por 1 a 7 dias. Esses sintomas incluem febre, confusão, vômito, cefaleia e rigidez de nuca, mas a síndrome completa nem sempre está presente (**Tabela 4-8**).

O exame físico pode evidenciar febre e sinais de infecção sistêmica ou parameníngea, como abscesso cutâneo ou otite. Uma erupção petequial ocorre em 50 a 60% dos pacientes com meningite por *N. meningitidis*. Sinais de irritação meníngea (**meningismo**) são observados em cerca de 80% dos casos, mas frequentemente estão ausentes em pacientes muito jovens e muito idosos, ou em pacientes com comprometimento profundo da consciência. Esses sinais incluem rigidez de nuca à flexão passiva (**sinal de Brudzinski**) e resistência à extensão passiva do joelho estando o quadril fletido (**sinal de Kernig**) (Figura 1-5). O nível de consciência, quando alterado, varia de confusão leve a coma. Podem ocorrer sinais neurológicos focais e paralisias de nervos cranianos. O papiledema é raro.

Tabela 4-8 Achados clínicos em pacientes com meningite bacteriana

Característica	Porcentagem de pacientes
Achados clínicos	
Cefaleia[a]	87
Rigidez de nuca[a]	83
Febre ($\geq$ 38°C)[a]	77
Estado mental alterado[a]	69
Déficit neurológico focal	33
Erupção cutânea	26
Papiledema	3
No mínimo dois da tétrade clássica ([a]acima)	95
Rigidez de nuca + febre + alteração do estado mental	44
Achados laboratoriais	
Pressão do LCS $>$ 200 mm de água	82
Leucócitos no LCS $\geq$ 100/mm^3	92
Leucócitos no LCS $\geq$ 1.000/mm^3	78
Cultura de sangue positiva	66
TC de crânio alterada[b]	34

[a]Tétrade clássica.
[b]Mais comumente, edema cerebral, sinusite ou otite, infarto recente ou hidrocefalia.
Dados de van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351: 1849-1859.

Achados laboratoriais

O sangue periférico pode revelar leucocitose polimorfonucleada decorrente de infecção sistêmica, ou leucopenia causada por imunodepressão. O microrganismo causal pode ser cultivado a partir do sangue em cerca de dois terços dos casos. Exames de imagem do tórax, dos seios paranasais ou dos ossos mastoides podem indicar o local primário da infecção. Uma tomografia computadorizada (TC) ou uma RM pode mostrar um realce contrastado das convexidades cerebrais, da base do crânio ou do epêndima ventricular. O EEG costuma apresentar lentidão difusa, e anormalidades focais sugerem a possibilidade de cerebrite focal, formação de abscesso ou cicatrizes.

Embora esses estudos possam ser úteis, os exames essenciais em todos os casos com suspeita de meningite são a **punção lombar** imediata e o exame do LCS. A pressão do LCS está elevada em cerca de 90% dos casos, e o aspecto do líquido varia de levemente turvo a francamente purulento. Em geral, observa-se uma contagem de leucócitos de 1.000 a 10.000/mm^3, consistindo predominantemente de leucócitos polimorfonucleares, embora células mononucleares possam predominar na meningite por *Listeria monocytogenes*. Concentrações proteicas de 100 a 500 mg/dL são mais comuns. O nível de glicose no LCS é inferior a 40 mg/dL em cerca de 80% dos casos, podendo ser tão baixo que não possa ser medido. Esfregaços de LCS corados por Gram identificam o microrganismo causal em 70 a 80% dos casos. A cultura de LCS, que é positiva em cerca de 80% dos casos, fornece um diagnóstico definitivo e permite a determinação da sensibilidade antibiótica. A reação em cadeia da polimerase também tem sido usada em amostras de LCS para identificar o agente etiológico na meningite bacteriana.

Diagnóstico diferencial

Sinais de irritação meníngea também podem ser observados com meningite não bacteriana e hemorragia subaracnóidea. No entanto, a combinação de uma evolução aguda com uma evolução subaguda (dias em vez de semanas), pleocitose polimorfonuclear e glicose baixa no LCS apontam para uma causa bacteriana. Meningite viral precoce pode produzir pleocitose polimorfonuclear e sintomas idênticos àqueles da meningite bacteriana, mas uma punção lombar repetida após 6 a 12 horas demonstra um desvio para o predomínio linfocítico na meningite viral, e o nível de glicose do LCS é normal. A hemorragia subaracnóidea se diferencia pelo LCS sanguinolento à punção, que não melhora com a remoção de quantidades maiores de LCS.

Prevenção

Existem vacinas disponíveis para três bactérias que podem causar meningite: *H. influenza* tipo b, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*. Lactentes com idades entre 2 e 15 meses devem ser imunizados de rotina contra *H. influenzae* e *S. pneumoniae*. Crianças e adolescentes com idades entre 1 e 18 anos e indivíduos mais idosos devem ser vacinados contra *S. pneumoniae*. Indicações adicionais para vacinação estão listadas na **Tabela 4-9**. O risco de contrair meningite por *H. influenzae* ou *N. meningitidis* pode ser reduzido nos familiares e em outros contatos dos pacientes afetados, pela administração profilática de rifampicina a 20 mg/kg/dia por via oral, em dose diária única, durante quatro dias (*H. influenzae*) ou em duas doses divididas durante dois dias (*N. meningitidis*).

Tratamento

A menos que o exame físico mostre anormalidades neurológicas focais ou papiledema, sugerindo uma

Tabela 4-9 Vacinações contra meningite bacteriana

Agente	Indicações de rotina	Indicações especiais
H. influenzae tipo b	Crianças com idades de 2, 4, 6 e 12 a 15 meses	Transplante de medula óssea, quimioterapia do câncer, infecção por HIV, anemia falciforme, esplenectomia
N. meningitidis	Crianças e adolescentes de 11 a 18 anos Calouros universitários que residem em Casas do Estudante Recrutas do exército Indivíduos que viajam para regiões endêmicas	Deficiência de complemento C5, 6, 7, 8 ou 9; esplenectomia
S. pneumoniae	Crianças de 2, 4, 6 e 12 a 15 meses Adultos com idade ≥ 65 anos	Alcoolismo, asma, cirrose, implante coclear, vazamento de LCS, diabetes, doença cardíaca, processo hematológico maligno, infecção por HIV, insuficiência renal ou síndrome nefrítica, doença pulmonar, transplante de órgão, anemia falciforme, tabagismo, esplenectomia

Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; HIV, vírus da imunodeficiência humana.
Dados do US Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov/vaccines).

lesão de massa, a punção lombar deve ser realizada imediatamente; se o LCS não for claro e incolor, o tratamento antibiótico (ver próximo parágrafo) deve ser iniciado sem demora. Quando existem sinais focais ou papiledema, devem ser coletados sangue e urina para cultura, com início de antibioticoterapia e realização de TC cerebral. Se o exame não mostrar lesão focal que possa contraindicar a punção lombar, ela então é realizada.

A escolha inicial de antibióticos é empírica, com base na idade do paciente e nos fatores predisponentes (ver Tabela 4-7). O tratamento é ajustado como indicado quando a coloração de Gram ou a cultura e o antibiograma estiverem disponíveis (**Tabela 4-10**). A punção lombar pode ser repetida para avaliação da resposta ao tratamento. O LCS deve estar estéril após 24 horas, e uma redução na pleocitose e na proporção dos leucócitos polimorfonucleares deve ocorrer em três dias.

A dexametasona, administrada imediatamente antes do início do tratamento antibiótico e mantida por quatro dias, pode melhorar o resultado e reduzir a mortalidade em pacientes imunocompetentes com meningite bacteriana confirmada.

Prognóstico

Complicações da meningite bacteriana incluem cefaleia, convulsões, hidrocefalia, SIADH, déficits neurológicos residuais (incluindo distúrbios cognitivos e anormalidades de nervo craniano, principalmente do VII) e óbito. Uma TC ou RM confirma a suspeita de hidrocefalia, e o equilíbrio hidreletrolítico deve ser cuidadosamente monitorado para detectar SIADH. Infecções por *N. meningitidis* podem ser complicadas por hemorragia suprarrenal relacionada com meningococcemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), resultando em hipotensão e, frequentemente, óbito.

A morbidade e a mortalidade da meningite bacteriana são altas. Óbitos ocorrem em cerca de 20% dos adultos afetados e mais frequentemente com alguns patógenos (p. ex., *S. pneumoniae*, bacilos gram-negativos) do que com outros (p. ex., *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Os fatores que pioram o prognóstico incluem idades extremas, retardo no diagnóstico e no tratamento, doença complicadora, estupor ou coma, convulsões e sinais neurológicos focais.

MENINGITE TUBERCULOSA

A meningite tuberculosa deve ser considerada em pacientes que se apresentam com estado confusional, especialmente se existe uma história de tuberculose pulmonar, alcoolismo, tratamento com corticosteroides, infecção por HIV, ou outras condições associadas com comprometimento das respostas imunológicas. Também deve ser considerada em pacientes

Tabela 4-10 Tratamento da meningite bacteriana de causa conhecida

Agentes etiológicos	Antibióticos de escolha	Duração do tratamento (dias)
Coloração de Gram		
Cocos gram-positivos	Vancomicina[a] e Ceftriaxona[b] ou cefotaxima[c]	[d]
Cocos gram-negativos	Penicilina G[e]	[d]
Bacilos gram-positivos	Ampicilina[f] ou penicilina G[e] e Gentamicina[g]	[d]
Bacilos gram-negativos	Ceftriaxona[b], cefotaxima[c] ou ceftazidima[h] e gentamicina[g]	[d]
Cultura de LCS		
S. pneumoniae	Vancomicina[a] e Ceftriaxona[b] ou cefotaxima[c]	10 a 14
H. influenzae	Ceftriaxona[b]	7
N. meningitidis	Penicilina G[e]	7
L. monocytogenes	Ampicilina[f] e gentamicina[g]	14 a 21
S. agalactiae	Penicilina G[e]	14 a 21
Bacilos entéricos gram-negativos	Ceftriaxona[b] ou cefotaxima[c] e Gentamicina[g]	21
Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter	Ceftazidima[h] e Gentamicina[g]	21

[a]A dose de vancomicina é de 15 mg/kg por via IV a cada seis horas até um máximo de 4 g por dia; rifampicina, 600 mg por via oral ou IV por dia, deve ser substituída por vancomicina em pacientes que recebem dexametasona.
[b]A dose de ceftriaxona para crianças é de 50 a 100 mg/kg a cada 12 horas; a dose para adultos é de 2 g por via IV a cada 12 horas.
[c]A dose de cefotaxima para recém-nascidos é de 50 mg/kg por via IV a cada seis horas; a dose para adultos é de 2 g por via IV a cada 12 horas.
[d]O paciente deve ser tratado até que os resultados da cultura de LCS sejam conhecidos, com modificação do tratamento de acordo com o microrganismo e a sensibilidade antibiótica.
[e]A dose de penicilina G é de 300.00 unidades/kg/dia por via IV até um máximo de 24 milhões de unidades/dia.
[f]A dose de ampicilina para crianças é de 100 mg/kg/dia por via IV a cada oito horas; a dose para adultos é de 2 g por via IV a cada quatro horas.
[g]A dose de gentamicina é de 1,5 mg/kg por via IV, seguida de 1 a 2 mg/kg por via IV a cada oito horas.
[h]A dose de ceftazidima é de 50 a 100 mg/kg (até um máximo de 2 g) por via IV a cada oito horas.

de áreas (p. ex., Ásia, África) ou grupos (p. ex., sem teto e usuários de drogas) com uma alta incidência de tuberculose.

Patogênese e patologia

A meningite tuberculosa costuma resultar de reativação de infecção latente com *Mycobacterium tuberculosis.* A infecção primária, adquirida principalmente por inalação de perdigotos contendo bacilos, pode estar associada com a disseminação metastática de bacilos contidos no sangue dos pulmões para as meninges e a superfície cerebral. Aqui os microrganismos permanecem em estado dormente dentro de tubérculos, que mais tarde podem romper para dentro do espaço subaracnoide, resultando em meningite tuberculosa.

O principal achado patológico é um exsudato meníngeo basal contendo, principalmente, células mononucleares. Tubérculos podem ser observados sobre as meninges e a superfície cerebral. Os ventrículos podem estar aumentados em tamanho, um resultado da hidrocefalia, e suas superfícies podem apresentar exsudato ependimário ou ependimite granular. A arterite pode resultar em infarto cerebral, e inflamação e fibrose basal podem comprimir os nervos cranianos.

Achados clínicos

Os sintomas geralmente estão presentes por menos de quatro semanas no momento da apresentação e incluem cefaleia, febre, rigidez de nuca, vômito e letargia ou confusão.

Perda visual, comprometimento visual, diplopia, fraqueza focal e convulsões também podem ocorrer. Uma história de contato com casos conhecidos de tuberculose geralmente está ausente.

Febre, sinais de irritação meníngea e um estado confusional são os achados mais comuns ao exame físico, mas podem estar ausentes. Papiledema, paralisias oculares e hemiparesia ou paraparesia eventualmente são observados. Complicações incluem hiponatremia, hidrocefalia, edema cerebral, perda visual, paralisias de nervo craniano (especialmente VI), bloqueio subaracnoide medular e acidente vascular cerebral, que costuma afetar a cápsula interna, os núcleos da base ou o tálamo.

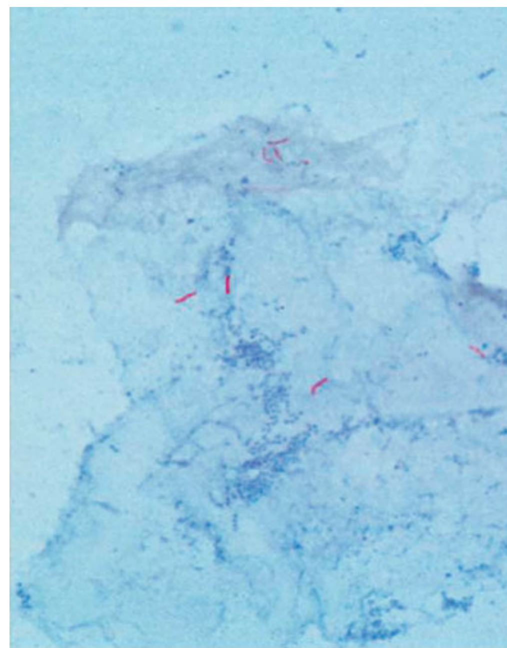
Somente metade a dois terços dos pacientes apresentam um teste cutâneo positivo para tuberculose ou evidência de infecção tuberculosa ativa documentada ao raio X de tórax; a TC é mais sensível. O diagnóstico é estabelecido pelo exame do LCS. A pressão do LCS costuma estar aumentada, e o líquido geralmente é claro e incolor. Muitas vezes, é observada uma pleocitose linfocítica e de células mononucleares, de 50 a 500 células/mL, mas pleocitose polimorfonuclear pode ocorrer precocemente e dar uma falsa impressão de meningite bacteriana. A proteína do LCS costuma estar acima de 100 mg/dL, podendo exceder 500 mg/dL, principalmente em pacientes com bloqueio espinal subaracnoide. O nível de glicose costuma estar diminuído e pode ser inferior a 20 mg/dL. Esfregaços para bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) do LCS (**Figura 4-12**) devem ser realizados sempre que houver suspeita de meningite tuberculosa, mas são positivos somente em uma minoria dos casos. O diagnóstico definitivo, muitas vezes, é feito pela cultura do *M. tuberculosis* a partir do LCS, um processo que geralmente leva várias semanas e requer grande quantidade de LCS para ter um rendimento máximo. Em alguns casos, a reação em cadeia da polimerase pode ser usada para o diagnóstico. Uma TC ou RM pode mostrar realce das cisternas basais e das meninges corticais, ou hidrocefalia.

Diagnóstico diferencial

Muitas outras condições podem causar estado confusional de subagudo a crônico com pleocitose de mononucleares (Tabela 4-11). Estes podem usualmente ser distinguidos, com base na história, no exame físico e nos exames laboratoriais apropriados.

Tratamento

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível; não deve ser postergado enquanto se aguardam os resultados da cultura. A decisão de tratamento



▲ **Figura 4-12** Coloração para bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) mostrando bacilos do *Mycobacterium tuberculosis* (bastões vermelhos).

Tabela 4-11 Causas de meningite crônica

Causa	Características distintivas
Infecciosa	
Bactéria	
Meningite bacteriana parcialmente tratada	História de tratamento antibiótico
Tuberculose	BAAR no LCS e cultura
Sífilis	VDRL positivo no LCS
Doença de Lyme	História de picada de carrapato, eritema *migrans*, paralisia do nervo facial (VII), polirradiculopatia dolorosa, sorologia positiva
Leptospirose	Mialgia, conjuntivas avermelhadas, sorologia positiva
Brucelose	Exposição a gado, áreas enzoóticas
Micoplasma	Tosse, raio X de tórax anormal
Vírus (HIV, EBV, HSV2)	Sorologia para HIV ou EBV positiva, células de Mollaret no LCS (HSV2)
Fungos	Coloração com tinta da Índia positiva ou antígeno criptocócico positivo (*Cryptococcus*); cultura de LCS positiva
Parasitas	Esfregaço de sangue (malária), eosinofilia periférica ou do LCS, TC ou RM (toxoplasmose, cisticercose), sorologia positiva
Infecção parameníngea	Sinusite, otite, infecção dentária, vazamento de LCS
Não infecciosa	
Meningite neoplásica	Glicose baixa no LCS, citologia positiva
Meningite química	
Hemorragia subaracnóidea	LCS xantocrômico
Fármacos (AINEs, antimicrobianos, IG IV, imunossupressores, alopurinol, lamotrigina, agentes intratecais, vacinação)	História de tratamento
Uveomeningite[a]	
Sarcoidose	Eritema nodoso, dispneia, paralisia do nervo facial (VII), adenopatia hilar na radiografia de tórax, biópsia positiva
Síndrome de Behçet	Úlceras urogenitais dolorosas, lesões de pele semelhantes ao eritema nodoso, paralisia do nervo abducente (VI), ataxia, sinais corticospinais
Granulomatose de Wegener	Doença do trato respiratório superior e inferior, glomerulonefrite, neuropatia craniana, mononeurite múltipla
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	Surdez, zumbido, alopecia, poliose, vitiligo
Síndrome de Sjögren	Xerostomia, xeroftalmia, neuropatia do trigêmeo (V), teste de Schirmer positivo, ANA positivo (SSB/La), biópsia de lábio
Doença de Fabry	Dor neuropática induzida pelo exercício, angioqueratomas periumbilicais, acidente vascular cerebral
Paquimeningite hipertrófica	Neuropatias cranianas

Abreviações: BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente; ANA, anticorpo antinuclear, de *antinuclear antibody*; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; EBV, vírus Epstein-Barr; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IG IV, imunoglobulina intravenosa; RM, ressonância magnética; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

[a]Uveíte inclui distúrbios inflamatórios da íris (irite), do corpo ciliar (ciclite) ou coroide (coroidite).

Adaptada de Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol.* 2008;8:348-361.

tem como base os achados do LCS, descritos previamente; pleocitose linfocítica e glicose baixa são particularmente sugestivas, mesmo quando os esfregaços para BAAR são negativos.

São usados quatro fármacos para a fase inicial de dois meses de tratamento: isoniazida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1.600 mg e estreptomicina 1.000 mg, administradas por via oral, uma vez ao dia. Durante os 7 a 12 meses subsequentes da fase de continuação, são usadas somente isoniazida e rifampicina, nas mesmas dosagens. Para a meningite tuberculosa resistente a múltiplos fármacos, a fase de iniciação é estendida a quatro meses e inclui cinco fármacos: amicacina ou canamicina (1.000 mg ao dia por via intravenosa ou intramuscular) e etionamida (1.000 mg), pirazinamida (1.600 mg), ofloxacina (800 mg) e etambutol (1.200 mg) ou cicloserina (1.000 mg) administradas diariamente por via oral. A fase de continuação envolve o tratamento adicional de 12 a 18 meses com etionamida, ofloxacina e etambutol ou cicloserina, com as mesmas doses. Piridoxina, 50 mg/dia, pode ser usada para reduzir a probabilidade de neuropatia ou convulsões, induzidas pela isoniazida ou pela cicloserina.

As complicações do tratamento incluem disfunção hepática (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etionamida), polineuropatia (isoniazida, cicloserina), neurite óptica (etambutol) e ototoxicidade (estreptomicina, amicacina, canamicina).

Corticosteroides (p. ex., prednisona, 60 mg/dia por via oral em adultos ou 1 a 3 mg/kg/dia em crianças, reduzidos gradualmente em 3 a 4 semanas) são indicados como terapia adjunta em pacientes HIV-negativos. Seu uso está associado com reduções na mortalidade, sequelas neurológicas e toxicidade de fármacos antituberculose. A utilização de corticosteroides é especialmente justificada para pacientes com bloqueio subaracnoide medular e para aqueles gravemente enfermos, com sinais neurológicos focais ou aumento da pressão intracraniana. No entanto, como os corticosteroides podem exacerbar a meningite fúngica, um tratamento antifúngico (ver adiante) deve ser adicionado aos corticosteroides, a não ser que a meningite por fungos tenha sido excluída.

Derivações ventriculoperitoneais ou ventriculostomia endoscópica do terceiro ventrículo podem ser úteis para o tratamento da hidrocefalia.

Prognóstico

Mesmo com tratamento apropriado, aproximadamente, um terço dos pacientes com meningite tuberculosa falece. Fatores prognósticos adversos incluem idade < 5 ou > 50 anos, coma, convulsões e infecção concomitante por HIV. Sequelas neurológicas incluem distúrbios cognitivos, perda visual, déficits motores e paralisias de nervos cranianos.

MENINGITE SIFILÍTICA

A meningite sifilítica aguda ou subaguda costuma ocorrer dentro de dois anos após a infecção sifilítica primária (**Figura 4-13**). Ela é mais comum em adultos jovens, afeta mais homens do que mulheres, e requer tratamento imediato para evitar manifestações irreversíveis da neurossífilis terciária.

Em cerca de um quarto dos pacientes com infecção por *Treponema pallidum*, o treponema ganha acesso ao SNC, onde produz uma meningite que geralmente é assintomática (neurossífilis assintomática). A invasão assintomática do SNC está associada a pleocitose do LCS, proteína elevada e testes séricos para sífilis positivos.

Achados clínicos

Em alguns pacientes, a meningite sifilítica é um distúrbio clínico aparente, agudo ou subagudo. No momento da apresentação, sintomas como cefaleia, náusea e vômito, rigidez de nuca, distúrbios mentais, fraqueza focal, convulsões, surdez e comprometimento visual geralmente estiveram presentes por até dois meses.

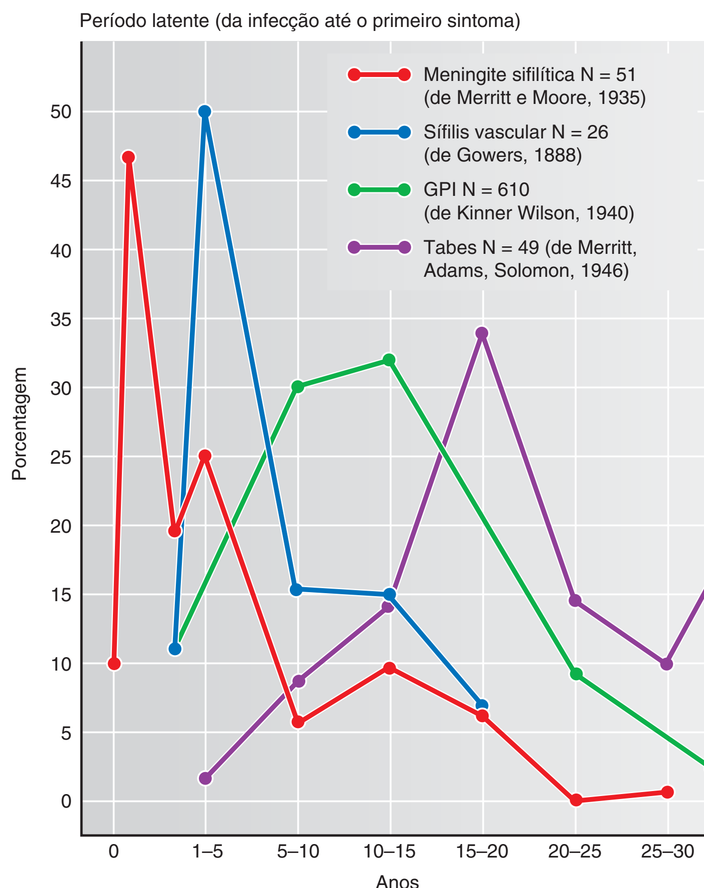
O exame físico pode mostrar sinais de irritação meníngea, confusão ou *delirium*, papiledema, hemiparesia e afasia. Os nervos cranianos mais frequentemente afetados são (em ordem) facial (VII), auditivo (VIII), oculomotor (III), trigêmeo (V), abducente (VI) e óptico (II), mas outros nervos também podem estar envolvidos. Em geral não há febre.

O diagnóstico é estabelecido pelos achados do LCS. A pressão inicial é normal ou levemente aumentada. A pleocitose é linfocítica ou mononuclear, e a contagem de leucócitos costuma variar de 100 a 1.000/mL. A proteína pode estar leve ou moderadamente elevada (< 200 mg/dL), e a glicose pode estar levemente diminuída. Os testes de LCS, como o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e o anticorpo de treponema fluorescente (FTA, de *fluorescent treponemal antibody*) no soro, ou os testes de micro-hemaglutinação do treponema pálido (MHA-TP) geralmente são positivos. A eletroforese de proteínas do LCS pode mostrar discretas bandas de γ-globulina (bandas oligoclonais) não visíveis no LCS normal.

Tratamento

A meningite sifilítica aguda geralmente é um distúrbio autolimitado, sem sequelas ou com sequelas mínimas. Manifestações mais avançadas da neurossífilis, incluindo doença vascular e parenquimatosa (*tabes dorsalis*, paresia generalizada, neurite óptica, mielite), podem ser prevenidas por meio de tratamento adequado da infecção sifilítica precoce.

A meningite sifilítica é tratada com penicilina G, 2 a 4×10^6 unidades por via intravenosa a cada quatro horas, durante 10 dias. Para pacientes alérgicos à pe-



▲ **Figura 4-13** Intervalo entre a infecção sifilítica primária e a neurossífilis sintomática no momento da apresentação. (GPI, paresia generalizada do insano, de *general paresis of the insane.*)

nicilina, esta pode ser substituída por tetraciclina ou eritromicina, 500 mg por via oral a cada seis horas, durante 20 dias. O LCS deve ser examinado a cada seis meses, até que todos os achados sejam normais. Um novo ciclo de tratamento deve ser administrado se a contagem de células no LCS ou a proteína continuarem elevadas.

DOENÇA DE LYME

▶ Achados clínicos

A doença de Lyme é um distúrbio ligado ao carrapato que resulta de infecção sistêmica com a espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. A maioria dos casos ocorre durante os meses de verão. A infecção primária pode se manifestar com uma lesão de pele anular e eritematosa em expansão (**eritema *migrans***) (**Figura 4-14**), que geralmente aparece na coxa, na virilha ou na axila. Sintomas menos característicos incluem fadiga, cefaleia, febre, rigidez de nuca, dor articular ou muscular, anorexia, dor de garganta e náusea. O envolvimento neurológico pode estar retardado em até 10 semanas, sendo caracterizado por meningite ou meningoencefalite e distúrbios dos nervos cranianos, dos nervos periféricos ou das raízes nervosas; fraqueza facial bilateral decorrente do envolvimento do nervo craniano VII é especialmente comum. Anormalidades cardíacas (defeitos de condução, miocardite, pericardite, cardiomegalia e insuficiência cardíaca) também podem ocorrer neste estágio. A meningite de Lyme geralmente produz cefaleia importante, que pode estar acompanhada de sinais de irritação meníngea, fotofobia, dor aos movimentos oculares, náusea e vômito. Na presença de encefalite, a condição costuma ser leve e caracterizada por insônia, labilidade emocional, ou comprometimento da concentração e da memória. A doença de Lyme europeia difere clinicamente daquela observada nos EUA, na qual o agente infectante é a *Borrelia garinii* ou a *Borrelia afzelii*, o eritema *migrans* não é uma característica e a radiculopatia dolorosa (síndrome de Bannwarth) é comum.



▲ **Figura 4-14** Eritema *migrans* decorrente de *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme). Cortesia de James Gathany, Public Health Image Library, US Centers for Disease Control and Prevention.

Achados laboratoriais

O LCS geralmente mostra uma pleocitose linfocítica, com 100 a 200 células/mL, proteína levemente aumentada e glicose normal. Bandas oligoclonais de imunoglobulina G (IgG) podem ser detectadas. O diagnóstico definitivo costuma ser feito por exames sorológicos para *B. burgdorferi,* preferivelmente exame imunoenzimático (Elisa) seguido por Western blot, mas a reação em cadeia da polimerase, que pode amplificar o DNA espiroquetal no líquido sinovial, no sangue ou no LCS, também tem sido usada.

Tratamento

As medidas preventivas incluem evitar áreas infestadas por carrapatos e usar repelentes e vestimentas de proteção. Quando for impossível evitar essas áreas. Também existe uma vacina para a doença de Lyme, porém seu uso é controverso.

Para pacientes com doença de Lyme com envolvimento de nervos cranianos ou periféricos, o tratamento é feito com doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia) ou amoxicilina (500 mg três vezes ao dia), ambas administradas por via oral durante 2 a 3 semanas. Quando há meningite ou outro envolvimento do SNC, o tratamento intravenoso indicado é feito com ceftriaxona (2 g por via intravenosa ao dia) durante 2 a 4 semanas.

Os sintomas em geral se resolvem em 10 dias nos casos tratados. Infecções não tratadas ou tratadas inadequadamente podem levar a oligoartrite recorrente e distúrbios neurológicos, incluindo de memória, linguagem e outros distúrbios, fraqueza focal e ataxia. Nesses casos, uma TC ou RM pode mostrar hidrocefalia, lesões na substância branca, que lembram a esclerose múltipla, ou anormalidades sugestivas de infarto cerebral. Sintomas cognitivos crônicos ou comportamentais não devem ser atribuídos à encefalite de Lyme na ausência de evidência sorológica de exposição à *B. burgdorferi*, anormalidades do LCS, ou sinais neurológicos focais. As manifestações neurológicas periféricas da doença de Lyme são discutidas no Capítulo 10.

MENINGITE E ENCEFALITE VIRAL

Infecções virais das meninges (**meningites**) ou do parênquima cerebral (**encefalites**), frequentemente, se apresentam como estados confusionais agudos. Os agentes causais mais comuns encontram-se listados na **Tabela 4-12**. Dados da história que podem sugerir um vírus específico ou uma família viral incluem época do ano, viagens recentes e contato com insetos ou outros animais, contatos sexuais e imunossupressão. Alguns vírus (p. ex., os herpes-vírus) podem causar meningite ou encefalite, enquanto outros afetam preferencialmente as meninges (p. ex., os enterovírus) ou o parênquima cerebral (p. ex., os arbovírus).

Patologia

Infecções virais podem afetar o SNC de três maneiras – disseminação hematogênica de uma infecção viral sistêmica (p. ex., os arbovírus), disseminação neural do vírus por transporte axonal (p. ex., o herpes simples, a raiva) e desmielinização pós-infecciosa autoimune (p. ex., varicela, influenza). As alterações patológicas na meningite viral consistem em uma reação inflamatória meníngea mediada por linfócitos. A encefalite se caracteriza por espessamento perivascular, infiltração linfocítica e proliferação microglial, envolvendo principalmente as regiões subcorticais de substância cinzenta. Inclusões intranucleares ou intracitoplasmáticas com frequência são observadas.

Achados clínicos

As manifestações clínicas da meningite viral incluem febre, cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia, dor à movimentação ocular e leve comprometimento da consciência. Os pacientes em geral não parecem tão doentes quanto aqueles com meningite bacteriana. A infecção viral sistêmica pode causar erupção cutânea, faringite, linfadenopatia, pleurite, cardite, icterícia, organomegalia, diarreia ou orquite, e esses achados podem sugerir um agente etiológico específico. Como a encefalite viral envolve o cérebro diretamente, podem ocorrer alterações mais pronunciadas da consciência, convulsões ou sinais neurológicos focais. Quando sinais de irritação meníngea coexistem com sinais de disfunção cerebral, a condição é denominada **meningoencefalite**.

Tabela 4-12 Agentes etiológicos na meningite e na encefalite viral

	Vírus	Estação do ano ou geografia	Vetor	Características
Meningite				
Enterovírus	Ecovírus, coxsackie	Verão, outono	Humano	Erupção, gastrenterite, cardite
Herpes-vírus	Herpes simples tipo 2 (HSV2)	–	Humano	Recém-nascidos
	Vírus varicela-zóster (VZV)	–	Humano	Imunossupressão, erupção
	Vírus Epstein-Barr (EBV)	–	Humano	Adolescentes; síndrome da mononucleose infecciosa
Outros	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	–	Humano	Imunossupressão
	Parotidite	Inverno, primavera	Humano	Principalmente meninos; parotidite, orquite, ooforite, pancreatite
	Coriomeningite linfocítica	Outono, inverno	Camundongo	Faringite, pneumonia; pleocitose acentuada do LCS, glicose baixa no LCS; transmissível por transplante de órgãos
Encefalite				
Herpes-vírus	Herpes simples tipo 1 (HSV1)	–	Humano	Focal, (especialmente lobo temporal); tratável com aciclovir
	Vírus varicela-zóster (VZV)	–	Humano	Imunossupressão; erupção
	Vírus Epstein-Barr (EBV)	–	Humano	Adolescentes; síndrome da mononucleose infecciosa
Arbovírus	Japonês	Ásia	Mosquito	Comum; vacina disponível; alta mortalidade
	Carrapato	Europa, Sibéria	Carrapato	Vacina disponível na Europa
	St. Louis	Hemisfério Ocidental	Mosquito	Comum nos EUA
	Califórnia	América do Norte	Mosquito	Comum nos EUA; inclui a encefalite de La Crosse
	Equino do Oeste	Hemisfério Oeste	Mosquito	Crianças
	Equino do Leste	Hemisfério Oeste	Mosquito	Crianças
	Equino venezuelano	Hemisfério Oeste	Mosquito	Crianças
	Powassam	Nordeste dos EUA	Carrapato	Convulsões (em crianças), sinais neurológicos focais
	Nilo Ocidental	Verão	Mosquito	Idosos; alta mortalidade
Rabdovírus	Raiva	–	Cachorro, morcego, guaxinim, gambá, raposa	Profilaxia pós-exposição disponível; fatal depois que os sintomas aparecem (hiperexcitabilidade, disfunção autonômica, hidrofobia)

Achados laboratoriais

A análise do LCS é o exame laboratorial mais importante. A pressão do LCS é normal ou diminuída, e observa-se uma pleocitose linfocítica ou monocítica, com contagens celulares geralmente inferiores a 1.000/mL. Contagens mais elevadas podem ser observadas na coriomeningite linfocítica ou na encefalite por herpes simples. Uma pleocitose polimorfonuclear também pode ocorrer precocemente na meningite viral, enquanto hemácias podem ser observadas na encefalite por herpes simples. A proteína está normal ou levemente aumentada (em geral, 80 a 200 mg/dL). A glicose costuma estar normal, mas pode estar diminuída na parotidite, no herpes-zóster ou na encefali-

te por herpes simples. Colorações de Gram, culturas para fungos e bactérias e culturas para BAAR são negativas. Bandas oligoclonais e anormalidades da eletroforese de proteínas no LCS podem estar presentes. Um diagnóstico etiológico com frequência pode ser feito a partir do LCS, por isolamento do vírus, reação em cadeia da polimerase ou detecção de anticorpos antivirais.

Os hemogramas podem mostrar um leucograma normal, leucopenia ou leucocitose leve. Linfócitos atípicos no esfregaço sanguíneo e um teste *Monospot* positivo sugerem mononucleose infecciosa. Na parotidite, a amilase no soro costuma estar elevada; testes de função hepática anormais estão associados com vírus da hepatite e mononucleose infecciosa. O EEG está difusamente lento, em especial quando existe envolvimento cerebral direto.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da meningite com pleocitose mononuclear inclui meningite bacteriana parcialmente tratada, meningite sifilítica, fúngica, parasitária e neoplásica e encefalomielite pós-infecciosa após infecções ou vacinações (ver adiante). Evidências de infecção viral sistêmica e preparados a fresco de LCS, esfregaços corados, culturas e citologia podem distinguir entre essas possibilidades. Quando uma meningite viral precoce presumida está associada com uma pleocitose polimorfonuclear inferior a 1.000 leucócitos/mL e uma glicose de LCS normal, pode ser usada uma de duas estratégias. O paciente pode ser tratado para meningite bacteriana até que os resultados do LCS sejam conhecidos, ou o tratamento pode esperar e a punção lombar pode ser repetida em 6 a 12 horas. Se a meningite tem origem viral, a segunda amostra deve apresentar uma pleocitose mononuclear.

Prevenção e tratamento

Existem à disposição vacinas contra o vírus varicela-zóster e a encefalite japonesa, e uma profilaxia pós-exposição à raiva pode ser obtida por meio de imunização ativa pela vacina combinada com imunização passiva, usando globulina humana imune à raiva. Exceto para o vírus herpes simples (HSV, de *herpes simplex virus*) e para as encefalites pelo vírus varicela-zóster, no entanto, que são sensíveis ao aciclovir (discutido na próxima seção), não existe tratamento satisfatório para meningite ou encefalite viral. A encefalite por citomegalovírus (CMV) pode responder à terapia de indução durante três semanas com uma combinação de ganciclovir (5 mg/kg por via intravenosa, duas vezes ao dia) e foscarnet (60 mg/kg por via intravenosa a cada oito horas, ou 90 mg/kg a cada 12 horas), seguidos por uma terapia de manutenção durante 3 a 6 semanas com ganciclovir (5 mg/kg por via intravenosa ao dia) ou foscarnet (60 a 120 mg/kg por via intravenosa ao dia). Corticosteroides não mostraram benefício exceto nas síndromes pós-infecciosas mediadas imunologicamente. Cefaleia e febre podem ser tratadas com paracetamol ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides. As convulsões geralmente respondem à fenitoína ou ao fenobarbital. Medidas de apoio em pacientes comatosos incluem ventilação mecânica e alimentação intravenosa ou por sonda nasogástrica.

Prognóstico

Os sintomas da meningite viral geralmente têm resolução espontânea em duas semanas, independente do agente causal, embora possam ser observados déficits residuais. O resultado da encefalite viral varia com o vírus específico – por exemplo, a encefalite equina do oeste e as infecções por HSV estão associadas com grande morbidade e altas taxas de mortalidade. Taxas de mortalidade de até 20% também foram relatadas na encefalite imunomediada após infecções de sarampo.

ENCEFALITE POR VÍRUS HERPES SIMPLES

O HSV tipo 1 (herpes oral) é a causa mais comum de encefalite esporádica fatal nos EUA. Aproximadamente, metade dos casos envolve pacientes com mais de 50 anos. O vírus migra ao longo dos axônios nervosos para os gânglios sensoriais, onde persiste em uma forma latente, podendo ser subsequentemente ativado. A encefalite por HSV tipo 1 pode resultar de infecção primária ou reativação de infecção latente. A encefalite por HSV neonatal, geralmente, resulta da aquisição de HSV tipo 2 (herpes genital) durante a passagem pelo canal de parto de uma mãe com lesões genitais ativas. O envolvimento do SNC pelo HSV tipo 2 em adultos costuma causar meningite, mais do que encefalite.

Patologia

A encefalite por HSV tipo 1 é um processo hemorrágico agudo, necrosante e assimétrico, com reação linfocítica e de célula plasmática, geralmente, envolvendo o lobo temporal e o lobo frontal inferior. Inclusões intranucleares podem ser observadas nos neurônios e na glia. Pacientes que se recuperam apresentam necrose cística das regiões envolvidas.

Achados clínicos

A síndrome clínica pode incluir cefaleia, rigidez de nuca, vômito, distúrbios comportamentais, perda da memória, anosmia, afasia, hemiparesia e convulsões focais ou generalizadas. O herpes labial ativo é observado, algumas vezes, mas não indica com se-

gurança o HSV como causa da encefalite. A encefalite por HSV costuma ser rapidamente progressiva durante alguns dias, podendo resultar em coma ou óbito. As sequelas mais comuns em pacientes que sobrevivem são distúrbios da memória e do comportamento, refletindo assim a predileção do HSV por estruturas límbicas.

Achados laboratoriais

Na encefalite por HSV tipo 1, o LCS costuma mostrar pressão aumentada, pleocitose linfocítica ou mista linfocítica/polimorfonuclear (50 a 100 leucócitos/mL), proteína levemente aumentada e glicose diminuída em alguns casos. Em geral, o vírus não pode ser isolado do LCS, mas pode ser detectado pela reação em cadeia da polimerase e por exame sorológico. O EEG pode apresentar complexos periódicos de ondas lentas, que se originam de um ou de ambos os lobos temporais. A RM é mais sensível que a TC para a detecção precoce do edema e do efeito de massa em um ou ambos os lobos temporais e no giro do cíngulo (**Figura 4-15**). No entanto, os exames de imagem também podem ser normais.

Diagnóstico diferencial

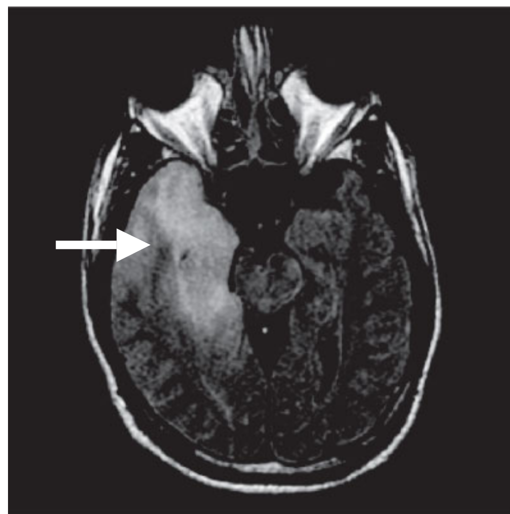
Os sinais e sintomas não são específicos para a infecção por herpes-vírus. A maior dificuldade diagnóstica é a distinção entre a encefalite por HSV e o abscesso cerebral, e muitas vezes os dois distúrbios não podem ser diferenciados somente em bases clínicas. Outras infecções do SNC e a vasculite também podem imitar uma encefalite por HSV. O diagnóstico definitivo pode ser feito por biópsia das áreas cerebrais afetadas, sendo o método de escolha a biópsia do local guiada por achados de EEG, TC ou RM. Porém, como o tratamento é mais eficaz quando iniciado precocemente, a abordagem mais comum é tratar os pacientes com possível encefalite por HSV, de acordo com o que foi descrito no texto, reservando a biópsia para aqueles que não melhoram.

Tratamento

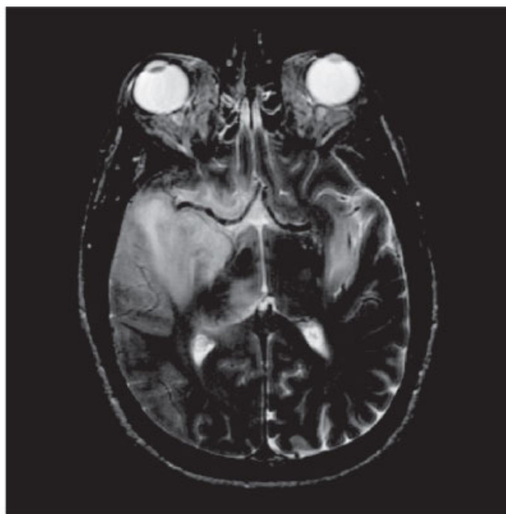
O fármaco mais eficaz é o **aciclovir**, administrado por via intravenosa em uma dosagem de 10 a 15 mg/kg a cada oito horas, sendo cada dose administrada durante uma hora. O tratamento é mantido por 14 a 21 dias. As complicações incluem eritema no local da infusão, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, erupção cutânea, tremor, convulsões, encefalopatia ou coma. O tratamento é iniciado o mais precocemente possível, pois o resultado final é bastante influenciado pela gravidade da disfunção no momento em que se inicia o tratamento.

Prognóstico

Os pacientes com menos de 30 anos de idade e aqueles que estão somente letárgicos no início do tratamento têm maior probabilidade de sobrevivência que os pacientes mais idosos ou comatosos. A taxa de mortalidade é de cerca de 70% sem tratamento, sendo reduzida para aproximadamente 25% aos 18 meses em pacientes que recebem aciclovir.



A



B

▲ **Figura 4-15** RM na encefalite por herpes simples. As sequências FLAIR I (**A**) e T2 (**B**) mostram leve efeito de massa, perda da diferenciação entre substância branca e cinzenta causada pelo edema, e envolvimento característico do lobo temporal (***seta***). A imagem em T2 mostra o envolvimento também do outro lado. (Cortesia de J. Handwerke.)

INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) é causada por infecção com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e se caracteriza por infecções oportunistas, neoplasias malignas (principalmente, linfoma não Hodgkin ou sarcoma de Kaposi) e vários distúrbios neurológicos. A transmissão ocorre por meio de atividade sexual ou transferência de sangue ou produtos do sangue contaminados. Indivíduos com risco especial de infecção incluem aqueles que praticam sexo sem proteção, usuários de drogas intravenosas que dividem agulhas, hemofílicos que receberam transfusões de fator VIII e seus parceiros sexuais.

As complicações neurológicas da infecção por HIV incluem demência (ver Capítulo 5), mielopatia (ver Capítulo 10), neuropatia (ver Capítulo 9) e acidente vascular cerebral (ver Capítulo 13). O HIV pode entrar no SNC pela penetração da barreira hematoencefálica de monócitos circulantes infectados pelo HIV, ou por meio de infecção direta do plexo coroide ou de células capilares endoteliais. Além dos monócitos, do plexo coroide e do endotélio capilar, os vírus infectam a microglia cerebral e os astrócitos, mas não os neurônios ou oligodendrócitos. Pacientes com infecção sistêmica por HIV têm um risco aumentado de envolvimento neurológico, mas também de infecções oportunistas e tumores.

A. Meningite por HIV-1

Pacientes infectados com HIV-1 podem desenvolver uma síndrome caracterizada por cefaleia, febre, sinais de irritação meníngea, paralisias de nervos cranianos (principalmente VII), outras anormalidades neurológicas focais ou convulsões. Isso costuma ocorrer no momento em que ocorre a soroconversão do HIV-1. Ocasionalmente, está presente um estado confusional. A meningite por HIV-1 está associada com uma pleocitose mononuclear no LCS de até cerca de 200 células/mm^3, com proteína normal ou levemente aumentada e glicose normal. O HIV pode ser detectado no LCS pela reação em cadeia da polimerase. Os sintomas costumam se resolver de modo espontâneo dentro de um mês, aproximadamente. Outras causas de pleocitose associadas à infecção por HIV, incluindo meningite criptocócica e toxoplasmose cerebral, devem ser excluídas.

B. Meningite ou meningoencefalite criptocócica

A meningite ou meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans* ocorre em pacientes com infecção por HIV e contagens de células CD4 $< 100/mm^3$. As características clínicas incluem cefaleia, confusão, rigidez de nuca, febre, náusea e vômito, convulsões e paralisias dos nervos cranianos. A contagem de células no LCS, as proteínas e a glicose podem estar normais; por isso, a coloração com tinta da Índia ou a determinação da titulação de antígenos criptocócicos sempre devem ser feitas, quando existe suspeita de meningite criptocócica, em pacientes infectados pelo HIV. Os exames de TC ou RM podem ser normais ou podem mostrar realce meníngeo, criptococomas intraventriculares ou intraparenquimatosos, pseudocistos gelatinosos, abscessos ou hidrocefalia. O tratamento é feito com anfotericina B e flucitosina, seguidas de fluconazol (ver seção sobre Meningite fúngica).

C. Toxoplasmose cerebral

A toxoplasmose cerebral produz lesões de massa intracerebrais em pacientes com infecção por HIV e contagens de células CD4 $< 200/mm^3$. Os sintomas de apresentação incluem febre, cefaleia, alteração do estado mental e convulsões. Anormalidades neurológicas focais, como paralisias de nervos cranianos ou hemiparesia, também podem ocorrer. A RM é mais sensível que a TC e revela uma ou mais lesões supratentoriais, com predileção pelas junções de substância cinzenta com substância branca ou pelos núcleos da base; com contraste, as lesões podem apresentar um realce da borda. A punção lombar pode estar contraindicada na presença de lesões de massa. Lesões de massa intracerebrais em pacientes infectados pelo HIV costumam ser decorrentes de toxoplasmose ou linfoma primário do SNC (ver adiante), mas os dois distúrbios podem não ser clinicamente distinguíveis. Portanto, como a toxoplasmose é facilmente tratável, pacientes com infecção por HIV e lesões de massa intracerebrais, que não sejam obviamente causadas por acidente vascular cerebral, devem ser tratados para uma presumível toxoplasmose. O tratamento é feito com pirimetamina e sulfadiazina (ver seção sobre Meningite parasitária). Ácido folínico (10 a 25 mg diários por via oral) também deve ser administrado para prevenir a hemotoxicidade induzida pela pirimetamina. Até 90% dos pacientes respondem favoravelmente ao tratamento nas primeiras semanas, e a maioria sobrevive mais de seis meses. A ausência de uma resposta ao tratamento para toxoplasmose deve levar a uma biópsia cerebral para o diagnóstico de um possível linfoma.

D. Encefalite por citomegalovírus

O CMV produz encefalite em pacientes com infecção por HIV e contagens de células CD4 $< 50/mm^3$. O vírus pode infectar neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, células endoteliais e células ependimárias. As características clínicas incluem febre, confusão ou coma, convulsões e sinais neurológicos focais. Mielopatia e radiculopatia também podem ocorrer. A

contagem de células no LCS, as proteínas e a glicose são variáveis, mas o diagnóstico pode ser feito no LCS pela reação em cadeia da polimerase. O tratamento é feito com ganciclovir, 5 mg/kg por via intravenosa, duas vezes ao dia, sendo mantido até que a contagem de células CD4 exceda 100/mm^3.

E. Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Este distúrbio desmielinizante é causado por infecção, com vírus JC e ocorre em pacientes infectados pelo HIV e com contagens de células CD4 $< 100/mm^3$. Um estado mental alterado é acompanhado por sinais neurológicos focais, incluindo hemianopsia, ataxia ou hemiparesia e convulsões. Cefaleia e febre geralmente estão ausentes. Exames de TC ou RM podem mostrar uma ou mais lesões da substância branca. O LCS normalmente mostra pleocitose linfocítica leve, proteína elevada e glicose normal, e a reação em cadeia da polimerase pode fornecer evidência de infecção por vírus JC. Não existe tratamento comprovadamente eficaz.

F. Linfoma primário do sistema nervoso central

O linfoma primário do SNC é o tumor cerebral mais comum associado à infecção por HIV. As características clínicas incluem estado confusional, hemiparesia, afasia, convulsões, paralisias de nervos cranianos e cefaleia; sinais de irritação meníngea são incomuns. O LCS costuma mostrar proteína elevada e leve pleocitose mononuclear, e a glicose pode estar baixa; a citologia raramente é positiva. A RM é mais sensível que a TC e mostra uma lesão isolada ou múltiplas lesões, que podem não ser distinguidas daquelas observadas na toxoplasmose. Pacientes com infecção por HIV e com uma ou mais lesões intracerebrais de massa, que não respondem ao tratamento para toxoplasmose após três meses, devem ser submetidos à biópsia cerebral para diagnóstico de linfoma. O tratamento de linfoma primário do SNC envolve corticosteroides, irradiação de todo o cérebro e quimioterapia combinada com metotrexato e agentes adicionais, e está associado com neurotoxicidade cognitiva significativa.

G. Outros distúrbios

Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em pacientes com infecção por HIV pode levar a hipoxia e um estado confusional resultante. Pacientes com infecção por HIV, principalmente aqueles com envolvimento do SNC, podem ser especialmente sensíveis a fármacos (p. ex., antidepressivos) e distúrbios metabólicos, e o fármaco antirretroviral zidovudina pode produzir um estado confusional. Um acidente vascular cerebral pode ocorrer em pacientes com infecção por HIV, principalmente, quando ela é complicada por uma meningite criptocócica, e pode levar a um estado confusional agudo. Convulsões são comuns na infecção por HIV, em especial na demência associada ao HIV, na toxoplasmose cerebral ou na meningite criptocócica, e as crises parciais complexas, assim como, o estado pós-ictal, que segue as convulsões tônico-clônicas generalizadas, estão associadas com estados confusionais.

MENINGITE FÚNGICA

Em uma pequena parcela dos pacientes com infecções fúngicas sistêmicas (micoses), os fungos invadem o SNC e produzem meningite ou lesões intraparenquimatosas focais (**Tabela 4-13**). Diversos fungos são microrganismos oportunistas, que causam infecção em pacientes com câncer, naqueles que recebem corticosteroides ou outros fármacos imunossupressores e em outros hospedeiros debilitados. O abuso de drogas intravenosas é uma via potencial para infecção com *Candida* e *Aspergillus*. A acidose diabética está fortemente relacionada com mucormicose rinocerebral. As infecções meníngeas por *Coccidioides*, *Blastomyces* e *Actinomyces*, por sua vez, costumam ocorrer em indivíduos previamente sadios. A infecção por *Cryptococcus* (a causa mais comum de meningite fúngica nos EUA) e a infecção por *Histoplasma* podem ocorrer em pacientes sadios ou imunossuprimidos. A meningite criptocócica é a infecção fúngica do sistema nervoso mais comum em pacientes com infecção por HIV, mas as infecções por *Coccidioides* e *Histoplasma* também podem ocorrer nesse cenário clínico. Fatores geográficos também são importantes na epidemiologia de certas micoses: o *Blastomyces* é observado principalmente no vale do Rio Mississipi, os *Coccidioides* ocorrem no sudoeste dos EUA e o *Histoplasma* é encontrado no Leste e no Oeste dos EUA.

Patogênese e patologia

Os fungos chegam ao SNC por meio de disseminação hematogênica a partir dos pulmões, do coração, do trato gastrintestinal ou geniturinário, a partir da pele ou por extensão direta dos locais parameníngeos, como as órbitas ou os seios paranasais. A invasão das meninges a partir de um foco de infecção contíguo é particularmente comum na mucormicose, mas também pode ocorrer na aspergilose e na actinomicose.

Os achados patológicos nas infecções fúngicas do sistema nervoso incluem uma reação primária meníngea exsudativa mononuclear, abscessos focais ou granulomas cerebrais ou no espaço epidural, infarto cerebral relacionado a vasculites e aumento de tamanho ventricular causado pela hidrocefalia comunicante.

Tabela 4-13 Agentes etiológicos na meningite fúngica

Nome	Oportunista	Envolvimento sistêmico	Achados distintivos do LCS	Tratamento (duração)
Espécies de *Aspergillus*	+	Pulmões, seios paranasais	Pleocitose polimorfonuclear	Voriconazol[a] ou Anfotericina B[b,c] ou Caspofungina[d] (≥ 10 semanas)
Blastomyces dermatitidis	–	Pulmões, pele, ossos, articulações, vísceras	–	Anfotericina B[b,c] (4 a 6 semanas), depois Fluconazol[e] ou Itraconazol[f] ou Voriconazol[g] (≥ 12 meses)
Espécies de *Candida*	+	Membranas mucosas, pele, esôfago, trato geniturinário, coração	Coloração de Gram	Fluconazol[h] ou Anfotericina B[c,i] (até afebril com culturas de sangue negativas por duas semanas)
Coccidioides immitis	–	Pulmões, pele, ossos	Fixação de complemento do LCS	Itraconazol[f] ou Fluconazol[e] (≥ 1 ano)
Cryptococcus neoformans	± (HIV)	Pulmões, pele, ossos, articulações	Líquido viscoso, tinta da Índia, antígeno criptocócico	Anfotericina B[c,i] com ou sem Flucitosina[j] (duas semanas) depois Fluconazol[k] (8 a 10 semanas)
Histoplasma capsulatum	±	Pulmões, pele, membranas mucosas, coração, vísceras	–	Anfotericina B[c,i] (duas semanas) ou Itraconazol[l] (6 semanas a 12 meses)
Espécies de *Mucor*	+ (diabetes)	Órbitas, seios paranasais	–	Anfotericina B[b,c] (10 a 12 semanas) mais debridamento e correção de hiperglicemia e acidose
Actinomyces israelii[m]	–	Mandíbula, pulmões, abdome, órbitas, seios paranasais, pele	Grânulos de enxofre, coloração de Gram, esfregaço para BAAR	Penicilina G[n] (6 a 12 meses)
Espécies[m] de *Nocardia*	+	Pulmões, pele	Coloração de Gram, esfregaço para BAAR	Trimetoprim/sulfametoxazol[o] e Ceftriaxona[p] e Amicacina[q] (≥ 1 ano)

Abreviações: BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente; LCS, líquido cerebrospinal; HIV, vírus da imunodeficiência humana.
[a]A dose de voriconazol é de 6 mg/kg a cada 12h por via IV por um dia, depois 4 mg/kg/dia por via IV.
[b]A dose de anfotericina B deoxicolato é de 1 a 1,5 mg/kg/dia por via IV.
[c]Formulações lipídicas da anfotericina B têm eficácia similar e nefrotoxicidade reduzida, mas apresentam alto custo. Doses equivalentes são de 1 a 1,5 mg/kg de anfotericina B deoxicolato = 5 mg/kg de anfotericina B complexo lipídico (ABLC, de *amphotericin B lipid complex*) = 3 a 5 mg/kg de anfotericina B lipossomal (L-AmB, de *liposomal amphotericin B*) = 3 a 4 mg/kg de anfotericina B colesterol sulfato complexo (ABCD, de *amphotericin B cholesterol sulfate complex*).
[d]A dose de caspofungina é de 70 mg por via IV em dose única, seguida de 50 mg/dia por via IV.
[e]A dose de fluconazol é de 400 a 800 mg por via oral ao dia.
[f]A dose de itraconazol é de 200 mg por via oral duas vezes ao dia.
[g]A dose de voriconazol e de 200 a 400 mg por via oral duas vezes ao dia.
[h]A dose de fluconazol é de 800 mg por via IV em dose única, depois 400 mg por via oral ao dia.
[i]A dose de anfotericina B deoxicolato é de 0,5 a 1 mg/kg/dia por via IV.
[j]A dose de flucitosina é de 25 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia.
[k]A dose de fluconazol é de 400 mg por via oral ao dia.
[l]A dose de itraconazol é de 200 mg por via oral três vezes ao dia, durante três dias, depois 200 mg por via oral duas vezes ao dia.
[m]*Actinomyces* e *Nocardia* são bactérias, mas muitas vezes são consideradas em conjunto com os fungos, pois o aspecto filamentar lembra o dos fungos.
[n]A dose de penicilina G é de 18 a 24 milhões de unidades por via IV durante 2 a 6 semanas, depois por via oral durante 6 a 12 meses.
[o]A dose de trimetoprim/sulfametoxazol é de 15 mg de trimetoprim/kg/dia por via IV, depois 160/800 mg por via oral duas vezes ao dia.
[p]A dose de ceftriaxona é de 2.000 mg/dia, administrada por via IV durante várias semanas, passando depois para via oral.
[q]A dose de amicacina é de 15 mg/kg/dia, administrada por via IV durante várias semanas, passando depois para via oral.
Adaptada, em parte, de Anonymous. Antifungal drugs. *Treat Guidel Med Lett.* 2009;7:95-102.

Achados clínicos

A meningite fúngica costuma ser uma doença subaguda e clinicamente lembra a meningite tuberculosa. Náusea e vômito, perda visual, convulsões ou fraqueza focal podem ser notados, enquanto a febre pode estar ausente. Em um paciente diabético com acidose, queixas de dor facial ou ocular, secreção nasal, proptose ou perda visual, o médico deve ficar atento à probabilidade de uma infecção por *Mucor.*

O exame cuidadoso da pele, das órbitas, dos seios e do tórax pode revelar evidência de infecção fúngica sistêmica. O exame neurológico pode mostrar sinais de irritação meníngea, um estado confusional, papiledema, perda visual, ptose, exoftalmo, paralisia de nervo ocular ou de outros nervos cranianos e anormalidades neurológicas focais, como hemiparesia. Devido a alguns fungos (p. ex., *Cryptococcus*) poderem causar compressão da medula espinal, pode haver evidência de sensibilidade na coluna, paraparesia, sinais piramidais nas pernas e perda da sensibilidade nas pernas e no tronco.

Achados laboratoriais

Culturas de sangue devem ser coletadas. A glicose sérica e os níveis gasométricos do sangue arterial devem ser determinados em pacientes diabéticos. A urina deve ser examinada para *Candida.* Raios X de tórax podem mostrar linfadenopatia hilar, infiltrados em manchas ou miliares, cavitação ou derrame pleural. Os exames de TC ou RM podem demonstrar lesões em massa intracerebrais, associadas com *Cryptococcus* (**Figura 4-16**) ou outros microrganismos, uma fonte de infecção contígua na órbita ou nos seios paranasais, ou hidrocefalia.

A pressão do LCS pode estar normal ou elevada, e o líquido geralmente é claro, mas pode ser viscoso na presença de numerosos criptococos. Uma pleocitose linfocítica de até 1.000 células/mm^3 é comum, mas uma contagem celular normal ou uma pleocitose polimorfonuclear podem ser observadas na meningite fúngica recente; contagens de células normais são comuns em pacientes imunossuprimidos. A infecção por *Aspergillus* produz, principalmente, uma pleocitose polimorfonuclear. A proteína do LCS, que no início pode ser normal, aumenta posteriormente, em geral a níveis que não excedem 200 mg/dL. Níveis altos (de até 1 g/dL) sugerem possível bloqueio subaracnoide. A glicose está normal ou diminuída, mas raramente está abaixo de 10 mg/dL. O exame microscópico de esfregaços corados por Gram, ácido-resistentes e preparados de tinta da Índia, podem revelar o microrganismo infectante. Culturas de fungos do LCS e de outros tecidos corporais devem ser obtidas, mas frequentemente são negativas. Na suspeita da mucormicose, é essencial a biópsia do tecido afetado (geralmente, a mucosa nasal). Estudos sorológicos do LCS incluem antígeno criptocócico e fixação de complemento de anticorpo *Coccidioides.* O antígeno criptocócico é mais sensível à tinta da Índia para a detecção do *Cryptococcus*, devendo sempre ser procurado no LCS e no soro, quando há suspeita desse microrganismo, como em pacientes com infecção por HIV.



▲ **Figura 4-16** RM ponderada em T2 na meningite criptocócica. Nota-se o aumento bilateral do sinal nos núcleos da base (***setas***) enquanto o tálamo é relativamente poupado (**T**). Isso é causado pelos cistos fúngicos gelatinosos no território das artérias lenticuloestriadas. (Cortesia de A. Gean.)

Diagnóstico diferencial

A meningite por fungos pode imitar um abscesso cerebral e outras meningites subagudas ou crônicas, como aquelas causadas por tuberculose ou sífilis. Achados do LCS e exames de TC ou RM são úteis no diagnóstico diferencial.

Tratamento e prognóstico

Anfotericina B é o tratamento mais comum para a meningite por fungos, mas a nefrotoxicidade é comum e pode estar acompanhada de febre, calafrios, hipocalemia, hipomagnesemia e anemia. Formulações mais recentes, com base em lipídeos, são menos nefrotóxicas. Em pacientes com meningite por *Coccidioides* ou naqueles que não respondem ao tratamento intravenoso, por vezes é usada anfotericina B intratecal (geralmente, administrada por um reservatório de Ommaya). Flucitosina costuma ser administrada

juntamente com anfotericina B para o tratamento da meningite criptocócica; esse medicamento pode causar supressão da medula óssea, que, em geral, é reversível, e a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. Os azóis, incluindo fluconazol, itraconazol e voriconazol, são agentes antifúngicos de primeira linha para a meningite decorrente de várias micoses. A maioria pode causar erupções cutâneas, náusea e aumento das transaminases séricas, e o voriconazol também pode produzir distúrbios visuais transitórios, consistindo em alterações perceptuais, fotofobia, visão borrada ou alterações na visão das cores. A mortalidade nas meningites fúngicas é alta, complicações do tratamento são comuns e sequelas neurológicas são frequentes.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Infecções protozoárias e helmínticas são causas importantes de doença do SNC, especialmente em pacientes imunossuprimidos (incluindo aqueles com infecção por HIV) e em certas regiões do mundo (**Tabela 4-14**). *Rickettsia*, a bactéria parasítica que causa a febre das Montanhas Rochosas, raramente afeta o sistema nervoso.

A. Malária

A malária, a infecção parasitária mais comum em humanos no mundo todo, é causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum* ou outras espécies de *Plasmodium*, transferido a humanos pela fêmea do mosquito *Anopheles*. As características clínicas incluem febres, calafrios, mialgias, náuseas e edema pulmonar. O envolvimento central é raro, mas ocorre quando o plasmódio atinge o SNC dentro de hemácias infectadas, causando oclusão dos capilares cerebrais. O envolvimento neurológico torna-se aparente semanas após a infecção. Além dos estados confusionais agudos, a malária cerebral pode produzir convulsões e, raramente, anormalidades neurológicas focais. O diagnóstico é feito quando se encontram plasmódios nas hemácias em esfregaços de sangue periférico (**Figura 4-17**). O LCS pode apresentar pressão aumentada, xantocromia, pleocitose mononuclear ou proteína levemente aumentada. O tratamento é descrito na Tabela 4-14. As artemisininas são os fármacos de primeira linha para a malária cerebral, mas não estão facilmente disponíveis nos EUA. A administração de quinidina deve ser acompanhada de monitoração do ECG para detectar prolongamento do segmento QTc. Hipoglicemia pode ocorrer em pacientes tratados e requer administração IV de dextrose. Edema cerebral não é um achado consistente. Manitol e corticosteroides não são úteis e podem ser deletérios. A taxa de mortalidade na malária cerebral é de aproximadamente 20%.

B. Toxoplasmose

A toxoplasmose resulta da ingestão de cistos de *Toxoplasma gondii* presentes na carne crua ou nos excrementos de gato, e, geralmente, é assintomática. A infecção sintomática está associada com processo maligno subjacente, tratamento imunossupressor ou infecção por HIV. As manifestações sistêmicas incluem erupção cutânea, linfadenopatia, mialgias, artralgias, cardite, pneumonite e esplenomegalia. O envolvimento do SNC leva a lesões de massa ou encefalites, e os sinais e sintomas incluem cefaleia, alteração do estado mental, convulsões e déficits focais. O LCS mostra pleocitose mononuclear leve ou aumento leve da proteína, e o microrganismo pode ser observado em exames a fresco ou LCS centrifugado. A RM é superior à TC para a demonstração característica de lesões com bordas contrastadas (**Figura 4-18**). O diagnóstico pode ser feito por métodos sorológicos. O tratamento é apresentado na Tabela 4-14. Ácido fólico, 10 mg diários por via oral, é adicionado para prevenir leucopenia e trombocitopenia induzidas pela pirimetamina.

C. Meningoencefalite amebiana primária

A ameba livre *Naegleria fowleri* causa meningoencefalite amebiana primária em pessoas jovens previamente sadias, expostas a água quente e poluída. Essa condição é relatada com mais frequência no sudeste dos EUA.

As amebas conseguem entrar no SNC pela placa cribriforme, produzindo uma meningoencefalite difusa que afeta a base dos lobos frontais e a fossa posterior. A condição caracteriza-se por cefaleia, febre, náusea e vômito, sinais de irritação meníngea e comprometimento do estado mental. O LCS mostra uma pleocitose polimorfonuclear, com aumento da proteína e diminuição da glicose; trofozoítos refrativos, altamente móveis, podem ser eventualmente observados em exames de microscopia do LCS fresco. As opções de tratamento estão listadas na Tabela 4-14, mas a doença costuma ser fatal dentro de uma semana.

D. Encefalite amebiana granulomatosa

A encefalite amebiana granulomatosa resulta da infecção por espécies de *Acanthamoeba/Hartmanella* e costuma ocorrer com doença crônica ou imunossupressão. O distúrbio dura, normalmente, 1 semana a 3 meses, sendo caracterizado por meningite subaguda ou crônica e encefalite granulomatosa. Cerebelo, tronco cerebral, núcleos da base e hemisférios cerebrais são afetados. Um estado confusional agudo é o achado clínico mais comum. Febre, cefaleia e sinais meníngeos ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes. Convulsões, hemiparesia, paralisias de nervos cranianos, ataxia cerebelar e afasia também podem ser observadas. A pleocitose do LCS pode ser

Tabela 4-14 Infecções parasitárias do sistema nervoso central

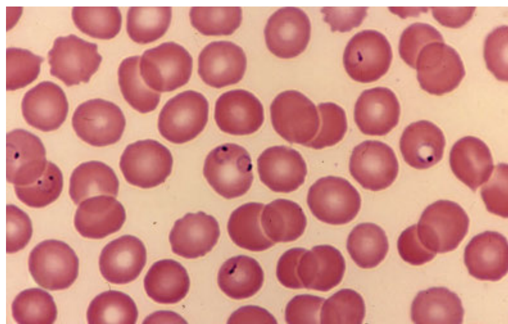
Parasita	Oportunista	Tratamento
Protozoário		
Plasmodium falciparum (malária)	–	Quinidina[a], depois [Quinina[b] e Doxiciclina[c]]
Toxoplasma gondii	±	Pirimetamina[d] e Sulfadiazina[e]
Naegleria fowleri (meningoencefalite amebiana primária)	–	Anfotericina B[f]
Espécies de *Acanthamoeba* ou *Hartmanella* (encefalite amebiana granulomatosa)	+	Nenhum[g]
Helminto		
Taenia solium (cisticercose)	–	Anticonvulsivantes ± Albendazol[h] ± Prednisolona[i] ± Cirurgia[j]
Angiostrongylus cantonensis (meningite eosinofílica)	–	Nenhum ou Prednisolona[i] ± Remoção de LCS ± [Albendazol[k] ou Mebendazol[l]]
Rickettsia		
Rickettsia rickettsii (febre maculada das Montanhas Rochosas)	–	Cloranfenicol[m] ou Doxiciclina[c]

[a]A dose de quinidina é de 10 a 15 mg base/kg IV, seguida de 0,02 mg base/kg/min por via IV, até que possa ser administrado tratamento por via oral; quinina por via IV e artesunato são as alternativas.
[b]A dose de quinina é de 650 mg por via oral a cada oito horas, durante 3 a 7 dias.
[c]A dose de doxiciclina é de 100 mg por via oral duas vezes ao dia, durante sete dias.
[d]A dose de pirimetamina é de 200 mg por via oral em dose única, seguida de 50 a 75 mg/dia por via oral, durante 3 a 6 semanas.
[e]A dose de sulfadiazina é de 1 a 1,5 g por via oral quatro vezes ao dia, durante 3 a 6 semanas.
[f]A dose de anfotericina B deoxicolato é de 0,5 a 0,75 mg/kg por via IV duas vezes ao dia, durante três dias; depois, 1 mg/kg/dia por via IV, durante seis dias, além de 1,5 mg/kg/dia administrados por via intratecal por dois dias, depois 1 mg/dia por via IV em dias alternados, durante oito dias.
[g]Há relatos de sobrevida em alguns casos após tratamento com diversos regimes de fármacos múltiplos (p. ex., pentamidina, sulfadiazina, flucitosina e fluconazol ou itranidazol).
[h]A dose de albendazol é de 7,5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, durante uma semana.
[i]A dose de prednisolona é de 20 mg por via oral três vezes ao dia, durante 10 dias.
[j]Ocorrem hidrocefalia ou cistos intraventriculares, subaracnoides, espinais ou oculares.
[k]A dose de albendazol é de 7,5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, durante duas semanas.
[l]A dose de mebendazol é de 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, durante duas semanas.
[m]A dose de cloranfenicol é de 12,5 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, durante uma semana.
Adaptada, em parte, de Anonymous. Drugs for parasitic infections. *Treat Guidel Med Lett*. 2010;8 (Suppl):e1-e20.

linfocítica ou polimorfonuclear, a proteína está elevada, e a glicose está baixa ou normal. Nas preparações a fresco do LCS podem ser observados trofozoítos com motilidade lenta. Tratamento bem-sucedido, ocasionalmente, tem sido relatado (Tabela 4-14).

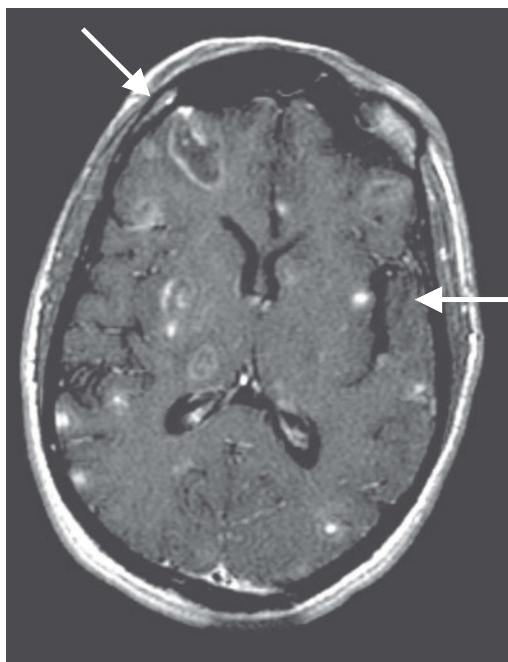
E. Cisticercose

A cisticercose é a infecção helmíntica mais comum do SNC, sendo mais frequentemente observada no México, na América Central e na América do Sul, na África e na Ásia. A infecção ocorre após a ingestão



▲ **Figura 4-17** Esfregaço de sangue periférico de um paciente com malária *Plasmodium falciparum*, mostrando parasitas (*pontos escuros*) dentro dos eritrócitos. (De Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2010.)

de larvas da tênia do porco, *Taenia solium*. As larvas formam cistos únicos ou múltiplos no cérebro, nos ventrículos e no espaço subaracnoide, e as manifestações neurológicas resultam de efeito de massa, obstrução do fluxo de LCS ou inflamação. As convulsões são comuns, mas outras complicações incluem cefaleia, déficits neurológicos focais, hidrocefalia, mielopatia e meningite subaguda. O exame



▲ **Figura 4-18** RM ponderada em T1, contrastada com gadolíneo, na toxoplasmose cerebral complicando uma infecção por HIV. Notam-se as múltiplas calcificações (***seta à direita***) e as lesões com realce anular (***seta à esquerda***) nos núcleos da base e no córtex cerebral.

oftalmoscópico pode mostrar cistos oculares, o sangue periférico pode apresentar eosinofilia, e podem existir calcificações de tecidos moles ou parasitas nas fezes. O LCS mostra uma pleocitose linfocítica, com eosinófilos geralmente presentes (**Tabela 4-15**). A pressão inicial com frequência está aumentada, mas pode estar reduzida; a mielografia deve ser feita para detectar possível bloqueio subaracnoide medular. A proteína do LCS é de 50 a 100 mg/dL, e a glicose é de 20 a 50 mg/dL na maioria dos casos. A TC ou a RM são os exames diagnósticos mais úteis, podendo demonstrar lesões de massa contrastadas (algumas vezes contendo parasitas vivos), circundadas por edema, calcificações intracerebrais ou ventrículos de tamanho aumentado (**Figura 4-19**).

As indicações para o tratamento da cisticercose cerebral são controvertidas, parcialmente porque os parasitas em geral morrem espontaneamente e porque os fármacos anti-helmínticos podem piorar a inflamação. Pacientes com convulsões e cistos calcificados devem ser tratados com anticonvulsivantes. Cistos contendo parasitas viáveis ou lesões contrastadas persistentes ou múltiplas geralmente são tratados com anticonvulsivantes, fármacos anti-helmínticos e corticosteroides (Tabela 4-14). Cistos intraventriculares, oculares e medulares podem ser passíveis de remoção cirúrgica, e a hidrocefalia é tratada com derivação ventriculoperitoneal. Pacientes com cistos oculares não devem receber anti-helmínticos.

F. Meningite por *Angiostrongylus cantonensis*

O *Angiostrongylus cantonensis* é endêmico para o Sudeste Asiático, o Havaí e outras Ilhas do Pacífico. A infecção é transmitida pela ingestão de moluscos crus infectados e produz meningite, junto com eosinofilia no sangue periférico e no LCS (Tabela 4-15). A maioria dos pacientes se queixa de cefaleia e cerca da metade relata rigidez de nuca, vômito, febre e parestesias. Pleocitose linfocítica no LCS, leve elevação da proteína e glicose normal são típicas. A doença aguda costuma se resolver de modo espontâneo em 1 a 2 semanas, embora corticosteroides, analgésicos e redução da pressão do LCS por punções lombares repetidas, além de fármacos anti-helmínticos, possam ser úteis (Tabela 4-14).

G. Febre maculosa das Montanhas Rochosas

A febre maculosa das Montanhas Rochosas é causada pela *Rickettsia rickettsii*, um parasita intracelular transmitido a humanos por picadas de carrapatos. A *R. rickettsii* lesiona as células endoteliais, levando a vasculite, microinfartos e hemorragia com petéquias. Os sintomas iniciais incluem febre, cefaleia e uma erupção cutânea característica, que envolve as palmas das mãos e a sola dos pés, com disseminação central. O envolvimento neurológico, que não é co-

Tabela 4-15 Causas de eosinofilia no líquido cerebrospinal

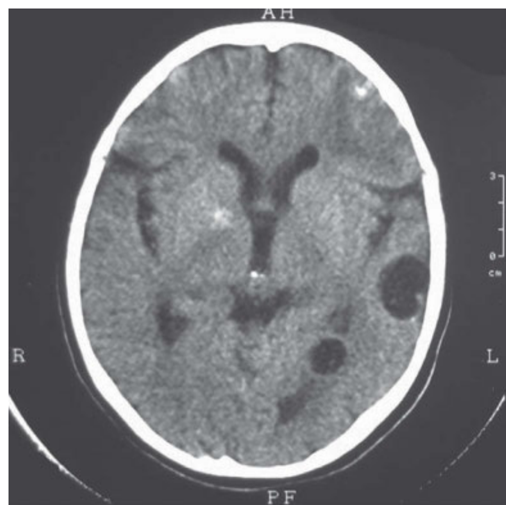
Infecções parasitárias do SNC
Angiostrongylus cantonensis (meningite eosinofílica)
Gnathostoma spinigerum
Bayliascaris procyonis
Taenia solium (cisticercose)
Outras infecções helmínticas
Outras infecções do SNC
Coccidioides immitis meningitis
Neurossífilis
Meningite tuberculosa
Causas não infecciosas
Processos hematológicos malignos (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia eosinofílica)
Medicamentos (ciprofloxacina, ibuprofeno)
Corpos estranhos no espaço subaracnoide (antibióticos, contraste de mielografia, derivações ventriculoperitoneais)
Síndrome hipereosinofílica idiopática

Dados de Lo Re V III, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. *Am J Med.* 2003;114:217-223.

mum, produz um estado confusional e, com menor frequência, coma ou anormalidades neurológicas focais. O LCS é normal ou mostra uma leve pleocitose mononuclear. O tratamento é apresentado na Tabela 4-14.

ENCEFALOMIELITE PÓS-INFECCIOSA

A encefalite pós-infecciosa é um distúrbio desmielinizante mediado imunologicamente que costuma ocorrer dentro de um mês após infecção bacteriana ou viral (geralmente de vias aéreas superiores) ou vacinação. As características clínicas incluem confusão ou coma, e déficits neurológicos focais. São reconhecidas três formas de encefalomielite pós-infecciosa. Na mais comum delas, a **encefalomielite aguda disseminada**, a RM mostra lesões desmielinizantes multifocais, afetando principalmente a substância branca supratentorial, embora a substância cinzenta e a medula espinal também possam estar envolvidas. O LCS pode apresentar uma pleocitose linfocítica ou, menos comumente, polimorfonuclear. A **encefalite de tronco encefálico tipo Bickerstaff** é similar, mas apresenta lesões desmielinizantes de ambos os hemisférios cerebrais, associadas com hemorragia e edema; o LCS pode conter hemácias. O tratamento da encefalomielite pós-infecciosa é feito com metilprednisolona, até 1 g/dia por via intravenosa durante 3 a 5 dias, seguida

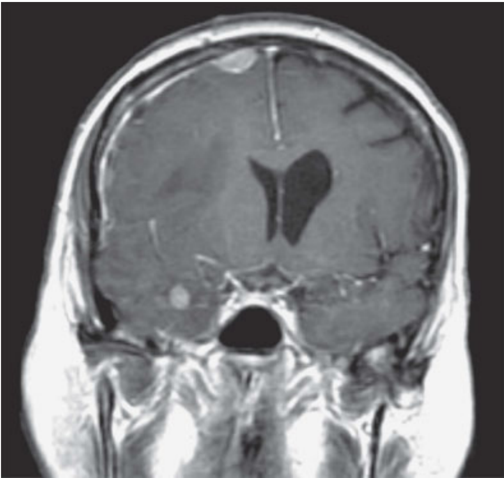


▲ **Figura 4-19** Neurocisticercose. TC de crânio sem contraste mostrando lesões recentes (*císticas, em preto*) e antigas (*calcificadas, em branco*) de neurocisticercose. (Contribuíram com a foto: Seth W. Wright, M.D., e Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.)

de prednisona, 1 mg/kg/dia por via oral, com redução da dose durante 4 a 6 semanas. Na encefalomielite aguda disseminada e na encefalite de tronco encefálico tipo Bickerstaff, o resultado geralmente é bom, enquanto a leucoencefalite hemorrágica está associada a uma alta mortalidade.

METÁSTASES LEPTOMENÍNGEAS

A disseminação metastática difusa das leptomeninges pode complicar um câncer sistêmico (especialmente carcinoma de mama, carcinoma pulmonar, linfoma, leucemia, carcinoma de trato gastrintestinal e melanoma), produzindo síndromes neurológicas com importante disfunção cognitiva. Tumores cerebrais primários podem estar associados à gliomatose meníngea, e os meduloblastomas e tumores pineais têm uma propensão à disseminação meníngea. A meningite neoplásica costuma ocorrer entre 3 meses e 5 anos após o diagnóstico do câncer, mas pode precedê-lo. Sinais neurológicos anormais muitas vezes são mais impressionantes que os sintomas e, geralmente, sugerem envolvimentos em vários níveis do neuroeixo; o diagnóstico é feito por RM (**Figura 4-20**), por citologia do LCS, ou por ambos (**Tabela 4-16**). Não tratadas, as metástases leptomeníngeas, normalmente, estão associadas com óbito em cerca de dois meses; o tratamento, na maioria dos casos, é paliativo. No entanto, a radiação e a quimioterapia intratecal são benéficas, em alguns casos, podendo aumentar a sobrevida em vários meses, dependendo do tipo do tumor.



▲ **Figura 4-20** RM coronal em T1, contrastada com gadolíneo, mostrando a disseminação meníngea de um câncer de mama. Existem lesões focais realçadas pelo contraste (*brancas*) nas meninges à esquerda, realce meníngeo difuso e um efeito de massa decorrente de uma lesão hemisférica à esquerda.

ENCEFALOPATIA ASSOCIADA COM SEPSE

A sepse sistêmica pode levar a uma encefalopatia, que pode estar relacionada com fluxo sanguíneo lento, interrupção da barreira hematoencefálica, ou edema cerebral. As causas mais comuns são infecções gram-negativas. Bacteremia, insuficiência hepática ou insuficiência renal podem estar presentes. Manifestações neurológicas incluem estados confusionais ou coma, convulsões, déficits neurológicos focais, rigidez, mioclonia e asterixe. O exame do LCS é essencial para excluir meningite. O EEG, muitas vezes, é anormal. A conduta envolve medidas de apoio, como ventilação assistida, além do tratamento da infecção subjacente. A mortalidade é alta, mas pode ser reduzida pelo diagnóstico e tratamento imediato.

DISTÚRBIOS VASCULARES

As causas vasculares dos estados confusionais agudos podem ser classificadas como distúrbios dos vasos sanguíneos, do coração ou do sangue (**Tabela 4-17**).

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

Um aumento súbito na pressão arterial, com ou sem hipertensão crônica preexistente, pode resultar em encefalopatia e cefaleia, que se desenvolve por um período de horas a dias. Pacientes de risco incluem aqueles com glomerulonefrite aguda ou eclâmpsia. Comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, vasoespasmo e coagulação in-

Tabela 4-16 Característica de apresentação de metástases leptomeníngeas

Característica	Porcentagem de pacientes
Sintomas	
Distúrbio da marcha	46
Cefaleia	38
Atividade mental alterada	25
Fraqueza	22
Dor nas costas	18
Náuseas ou vômitos	12
Dor radicular	12
Parestesia	10
Sinais	
Fraqueza de neurônio motor inferior	78
Ausência de reflexos tendíneos	60
Distúrbio cognitivo	50
Resposta plantar extensora	50
Déficit sensorial em dermátomos	50
Oftalmoplegia	30
Fraqueza facial	25
Perda auditiva	20
Sinais meníngeos nucais	16
Convulsões	14
Papiledema	12
Déficit sensorial facial	12
Sinais meníngeos nos membros inferiores	12
Achados laboratoriais	
RM positiva	77
Pleocitose de LCS	64
Proteína no LCS > 50 mg/dL	59
Pressão de abertura do LCS >160 mm LCS	50
Citologia do LCS positiva	47
Glicose do LCS < 40 mg/dL	31
RM e citologia do LCS positivas	24
LCS normal	3

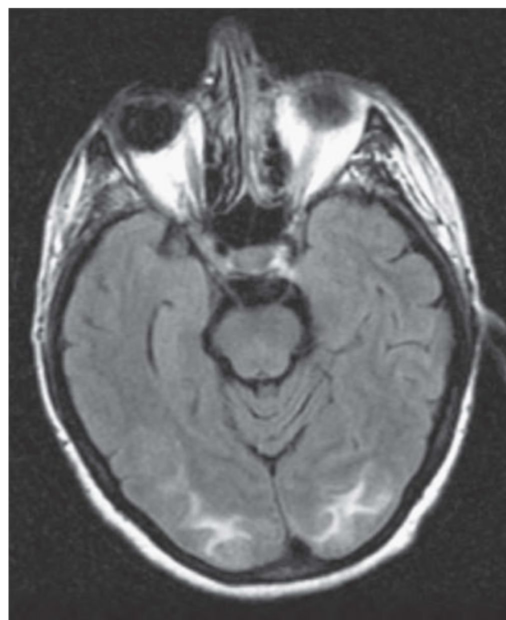
Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal: RM, ressonância magnética. Dados de DeAngelis LM, Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford; 2008, and Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 2010;74:1449-1454.

Tabela 4-17 Causas vasculares dos estados confusionais agudos

Distúrbios vasculares
Encefalopatia hipertensiva
Hemorragia subaracnóidea
Isquemia vertebrobasilar
Infarto de hemisfério não dominante
Lúpus eritematoso sistêmico
Vasculite
Distúrbios cardíacos
Complicações de cirurgia cardíaca
Distúrbios hematológicos
Coagulação intravascular disseminada
Púrpura trombocitopênica trombótica

travascular foram propostos como causas. Vômito, distúrbios visuais, déficits neurológicos focais e convulsões focais ou generalizadas podem ocorrer. Uma pressão arterial excessiva de 250/150 mmHg, em geral, é necessária para precipitar a síndrome em pacientes portadores de hipertensão crônica, mas pacientes previamente normotensos podem ser afetados a pressões mais baixas. Espasmo arteriolar retiniano quase sempre está presente; papiledema, hemorragias retinianas e exsudatos costumam estar presentes. A punção lombar pode mostrar pressão normal ou aumentada do LCS, assim como proteína normal ou aumentada. Áreas de edema, localizadas especialmente na substância branca parieto-occipital, são observadas na TC ou na RM (**Figura 4-21**) e são reversíveis com tratamento. Acidente vascular cerebral e hemorragia subaracnóidea também produzem encefalopatia com pressão arterial agudamente elevada; quando anormalidades neurológicas focais também estão presentes, o acidente vascular cerebral é mais provável. Uma síndrome similar (**encefalopatia posterior reversível**) pode ocorrer em indivíduos normotensos, podendo estar relacionada à disfunção endotelial induzida por patologia autoimune.

O diagnóstico é estabelecido quando a redução da pressão arterial resulta na rápida resolução dos sintomas. Isso é feito com nitroprussiato de sódio, administrado por infusão intravenosa contínua, a uma taxa inicial de 0,25 μg/kg/min, e aumentado até 10 μg/kg/min, se necessário. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado, e a taxa de infusão deve ser ajustada para manter um efeito terapêutico sem produzir hipotensão. A pressão arterial média deve ser reduzida para não mais do que 25% nas primeiras duas horas de tratamento, e uma meta de 160/100 mmHg



▲ **Figura 4-21** RM axial FLAIR na encefalopatia hipertensiva, mostrando aumento de sinal (*branco*) na substância branca occipital subcortical e no córtex occipital bilateralmente. Esses achados podem representar edema vasogênico reversível.

deve ser tentada nas próximas quatro horas. O tratamento deve cessar imediatamente se houver piora da função neurológica. Encefalopatia hipertensiva não tratada pode resultar em insuficiência renal, acidente vascular cerebral, coma ou óbito, mas o tratamento imediato geralmente leva a uma recuperação clínica completa.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

A hemorragia subaracnóidea, em geral decorrente da ruptura de um aneurisma cerebral, deve ser precocemente considerada no diagnóstico diferencial de um estado confusional agudo. Essa hemorragia pode levar a um estado confusional agudo, coma, sinais meníngeos e déficits neurológicos focais, mas o sintoma mais evidente costuma ser a cefaleia. Por essa razão, o distúrbio é discutido no Capítulo 6, Cefaleia e dor facial.

ISQUEMIA VERTEBROBASILAR

Um êmbolo para a parte superior da artéria basilar que se rompe subsequentemente, enviando fragmentos em sentido distal, pode provocar isquemia afetando ambas as artérias cerebrais posteriores. Essa condição (**síndrome do topo da artéria basilar**) pode levar a um estado confusional agudo, acompanhado

de anormalidades pupilares (respostas lentas à luz e acomodação), visuais (hemianopsia homônima, cegueira cortical), visuomotoras (comprometimento da convergência, paralisia do olhar para cima e para baixo, diplopia) e comportamentais (hipersonolência, alucinações pedunculares). A isquemia vertebrobasilar é discutida mais detalhadamente no Capítulo 13, Acidente vascular cerebral.

INFARTO DE HEMISFÉRIO NÃO DOMINANTE

Confusão agitada de início súbito pode resultar de infarto (geralmente embólico) no território da divisão inferior da artéria cerebral média não dominante (geralmente direita). Se a divisão superior for poupada, não existe hemiparesia associada. A agitação pode ser acentuada, sugerindo intoxicação ou abstinência de drogas, mas a hiperatividade autonômica está ausente. O diagnóstico é confirmado por TC ou RM. Raramente, infartos isolados da artéria cerebral anterior ou da artéria cerebral posterior causam confusão aguda.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um distúrbio autoimune que afeta principalmente mulheres jovens, causando erupção cutânea, artrite, serosite, nefrite, anemia, leucopenia e trombocitopenia. O LES produz envolvimento neurológico em 37 a 75% dos pacientes, sendo a causa autoimune mais comum de encefalopatia. A doença sistêmica clinicamente ativa não precisa estar presente para que ocorram sintomas neurológicos. Achados neuropatológicos incluem degeneração fibrinoide de arteríolas e capilares, microinfartos e hemorragias intracerebrais, mas a vasculite verdadeira dos vasos sanguíneos cerebrais é rara. As características clínicas incluem cefaleia, convulsões, defeitos visuais, hemiparesia, estados confusionais agudos, psicose esquizofreniforme, depressão e mania. As convulsões costumam ser generalizadas, mas podem ser focais. As anormalidades laboratoriais incluem anticorpos antinucleares, anticorpos anti-DNA nativo, anticorpos anti-Sm e teste sorológico falso-positivo para sífilis. O LCS apresenta elevação leve de proteína e uma pleocitose modesta, geralmente mononuclear, em alguns casos, e a RM pode mostrar lesões da substância branca.

Mesmo em pacientes com LES conhecido, a encefalopatia pode ser causada por diversos fatores, incluindo coagulopatia, infecção, uremia, êmbolos oriundos da endocardite e tratamento com corticosteroide. O lúpus cerebral é tratado com corticosteroides, iniciando com 60 mg/dia de prednisona ou equivalente. Em pacientes que já recebem corticosteroides, a dose deve ser aumentada pelo equivalente de 5 a 10 mg/dia de prednisona. Depois da resolução dos sintomas, os esteroides devem ser reduzidos para uma dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia. As convulsões são tratadas com anticonvulsivantes. Os sintomas neurológicos do LES melhoram em mais de 80% dos pacientes tratados com corticosteroides, mas também podem ceder sem tratamento. O envolvimento cerebral no LES não demonstrou afetar adversamente o prognóstico geral.

VASCULITES

Estados confusionais agudos podem ocorrer na vasculite primária do SNC, na vasculite sistêmica primária e na vasculite secundária a infecção sistêmica ou neoplasia.

Angeíte primária do SNC, algumas vezes denominada angeíte granulomatosa, é um distúrbio raro. Cefaleia e encefalopatia são as características clínicas mais comuns, mas também pode ocorrer acidente vascular cerebral. Não há envolvimento de outros órgãos, e os exames laboratoriais não revelam evidência de vasculite sistêmica. O LCS costuma apresentar pleocitose linfocítica leve e proteína elevada. A RM pode demonstrar infartos bilaterais multifocais ou alterações difusas, consistentes com desmielinização isquêmica. A angiografia mostra artérias de tamanho pequeno a médio com estenoses multifocais, conferindo-lhes um aspecto em colar de contas. Esse achado também ocorre na síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, que, no entanto, não é decorrente de vasculite; essa condição caracteriza-se por cefaleia violenta, mas não produz um estado confusional e melhora espontaneamente. Anfetaminas e outras drogas também podem produzir uma síndrome não vasculítica, que imita a angeíte primária do sistema nervoso. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia cerebral. O tratamento é feito com metilprednisolona, 1 g/dia por via intravenosa durante três dias, seguida de prednisona, 1 mg/kg/dia por via oral durante um mês, reduzida posteriormente durante um ano, e com ciclofosfamida, 2 mg/kg/dia por via oral durante 3 a 6 meses, então substituída por azatioprina, que é mantida por 2 a 3 anos.

Vasculite sistêmica de grandes vasos (p. ex., arterite de célula gigante ou arterite de Takayasu) leva a neuropatia óptica isquêmica e acidente vascular cerebral, em vez de estados confusionais. A vasculite sistêmica de vasos de tamanho médio, decorrente de **poliarterite nodosa**, pode causar encefalopatia, déficits neurológicos focais e convulsões, mas estas ocorrem na evolução tardia, quando o diagnóstico provavelmente já é conhecido. A vasculite sistêmica de pequenos vasos, decorrente de **crioglobulinemia**, **púrpura de Henoch-Schönlein** ou **granulomatose de Wegener**, também pode levar a encefalopatia. Essas doenças são diagnosticadas, com base em seu padrão de envolvimento sistêmico e nos exames laboratoriais.

COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA CARDÍACA

A cirurgia cardíaca, incluindo a cirurgia de revascularização coronariana e reparo ou substituição valvar, está associada com complicações neurológicas, principalmente acidente vascular cerebral e encefalopatia. Vários fatores – embolização, hipoperfusão, arritmia, distúrbios metabólicos e agentes farmacológicos – podem contribuir. A avaliação deve incluir uma revisão das medicações, a procura por distúrbios metabólicos, e a realização de TC ou RM para detectar acidente vascular perioperatório. Sedativos e outras medicações psicoativas devem ser evitados. Encefalopatia pós-operatória costuma ser transitória, mas alguns pacientes mostram uma disfunção cognitiva persistente, que afeta a memória desproporcionalmente e que persiste por semanas a meses. O declínio cognitivo que continua por anos após a cirurgia cardíaca parece ser decorrente de outras causas.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) resulta da ativação patológica do sistema de coagulação e do sistema fibrinolítico, no contexto de uma doença subjacente, como sepse, neoplasias ou traumatismo. A principal manifestação é a hemorragia. Achados comuns no cérebro incluem pequenos infartos multifocais e hemorragias petequiais, envolvendo as substâncias cinzenta e branca. Também podem ocorrer hematoma subdural, hemorragia subaracnóidea e infarto hemorrágico na distribuição de grandes vasos.

As manifestações neurológicas são comuns e incluem estados confusionais, coma, sinais focais e convulsões. Elas podem preceder as anormalidades hematológicas, que incluem hipofibrinogenemia, trombocitopenia, produtos da degradação da fibrina e tempo de protrombina prolongado. Anemia hemolítica microangiopática também pode ocorrer. O diagnóstico diferencial inclui a púrpura trombocitopênica trombótica (ver adiante), que se diferencia por sua tendência a ocorrer em indivíduos previamente sadios e por sua associação com fibrinogênio plasmático normal e produtos da degradação da fibrina normais ou levemente aumentados. O tratamento é dirigido à doença subjacente e à correção da anemia, da trombocitopenia e da coagulopatia. O prognóstico está relacionado à gravidade da doença de base.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (doença de Moschcowitz) é um distúrbio raro de múltiplos sistemas, definida por púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica microangiopática, disfunção neurológica, febre e doença renal. Na maioria dos casos, a causa é uma reação autoimune contra a metaloprotease ADAMTS13, que permite que multímeros do fator de Willebrand se acumulem no plasma, onde estimulam a agregação plaquetária. O resultado é a formação do trombo de fibrina e plaquetas, com oclusão de pequenos vasos sanguíneos, especialmente nas junções arteriolares-capilares. Os achados patológicos cerebrais incluem microinfartos disseminados e, com menos frequência, hemorragias petequiais que estão presentes principalmente na substância cinzenta.

Os pacientes costumam se apresentar com alteração da consciência, cefaleia, sinais neurológicos focais ou convulsões, ou com púrpura cutânea, equimoses ou petéquias. Os sintomas neurológicos podem ser fugazes e recorrentes. Os estudos hematológicos mostram anemia hemolítica Coombs-negativa, trombocitopenia e TP, TTP, fibrinogênio e produtos da degradação da fibrina normais ou levemente anormais. Comparada com a CIVD (ver trecho anterior), a PTT é sugerida por uma contagem de plaquetas $< 20.000/mm^3$ e por um TP dentro de cinco segundos no limite superior da variação normal. Pode haver hematúria, proteinúria ou azotemia. O LCS geralmente é normal. O diagnóstico pode ser feito por biópsia gengival ou esplenectomia.

O tratamento é feito pela infusão de plasma ou criossobrenadante (plasma pobre em crioprecipitado), que fornece ADAMTS13. A troca de plasma pode ajudar a remover anticorpos anti-ADAMTS13. Corticosteroides e rituximabe, um anticorpo monoclonal de depleção da célula B, também podem ser úteis. Com o tratamento, a mortalidade é de 10 a 20%.

TRAUMATISMO CRANIANO

Um traumatismo contuso do crânio pode levar a um estado confusional ou coma. As forças de aceleração e desaceleração e a deformidade física do crânio podem causar cisalhamento da substância branca, contusão decorrente do contato entre a superfície interna do crânio e as regiões polares dos hemisférios cerebrais, rompimentos de vasos sanguíneos, alterações vasomotoras e edema cerebral, e aumento da pressão intracraniana.

CONCUSSÃO

A concussão se caracteriza por uma perda transitória da consciência, com duração de segundos a minutos, seguida por um estado confusional que geralmente persiste por alguns minutos a horas, sendo caracterizado por importante amnésia retrógrada e anterógrada (ver Capítulo 5, Demência e distúrbios amnésicos). Se examinado durante o período de inconsciência, o paciente apresenta reflexos pupilares e oculares normais, flacidez e respostas plantares em extensão. Uma TC pode ser feita para detectar possível hemorragia

intracraniana pós-traumática em pacientes < 16 ou > 65 anos, em pacientes que tomam anticoagulantes e naqueles com perda de consciência prolongada (> 1 minuto), cefaleia grave persistente, vômitos, intoxicação, sinais neurológicos focais, convulsões, fratura de crânio, ou sinais de tecidos moles que indicam lesão cerebral. Os pacientes costumam se recuperar sem problemas, mas cefaleia, tontura ou leve comprometimento cognitivo (**síndrome pós-concussão**) podem persistir por semanas. Algumas evidências sugerem que a concussão aumenta o risco de concussão subsequente. Atletas que sofreram concussão ao praticarem esporte provavelmente devam retardar seu retorno às atividades esportivas até que os sintomas pós-concussão tenham-se resolvido e, então, retomar gradualmente a atividade normal durante cerca de uma semana.

HEMORRAGIA INTRACRANIANA

A hemorragia intracraniana traumática pode ser epidural, subdural ou intraparenquimatosa. O **hematoma epidural** (**Figura 4-22**), muitas vezes, resulta de uma fratura lateral do crânio que lacera a artéria ou a veia meníngea média. Os pacientes podem ou não perder a consciência inicialmente, mas, em cada evento, um intervalo lúcido com duração de várias horas até 1 a 2 dias é seguido pela rápida evolução (durante horas) de cefaleia, obnubilação progressiva, hemiparesia e, finalmente, dilatação pupilar ipsilateral decorrente de herniação uncal. Segue o óbito, caso o tratamento seja retardado.

O **hematoma subdural** (Figura 4-22) após traumatismo craniano pode ser agudo, subagudo ou crônico. Em cada caso, cefaleia e alteração da consciência são as principais manifestações. Um retardo no diagnóstico e no tratamento pode levar a um resultado fatal. Diferente do hematoma epidural, o tempo decorrido entre o traumatismo e o início dos sintomas é mais longo, a hemorragia tende a se localizar sobre a convexidade cerebral, e fraturas de crânio associadas não são comuns. Um hematoma subdural na fossa posterior é incomum.

A **contusão intracerebral** ou **hemorragia intraparenquimatosa** relacionada com traumatismo cerebral costuma estar localizada no lobo frontal ou nos lobos temporais. O sangue normalmente entra no LCS, resultando em sinais de irritação meníngea e, algumas vezes, hidrocefalia. Sinais neurológicos focais em geral estão ausentes ou são sutis.

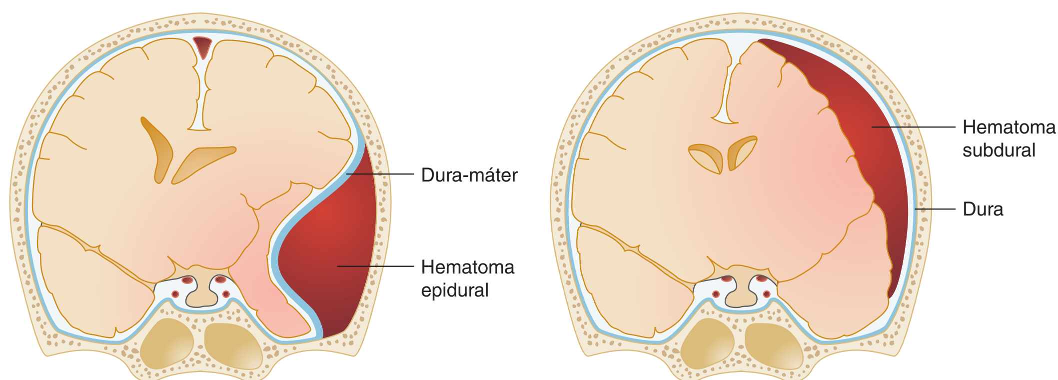
O diagnóstico de hemorragia intracraniana pós-traumática é feito por TC ou RM. O hematoma epidural tende a aparecer como uma massa biconvexa extra-axial, em forma de lente, que pode cruzar a linha média ou o tentório, mas não as suturas cranianas. O hematoma subdural normalmente tem um formato de crescente e pode cruzar as suturas cranianas, mas não a linha média ou o tentório. Estruturas da linha média podem ser deslocadas contralateralmente.

Os hematomas epidurais e subdurais são tratados por evacuação cirúrgica. A decisão de operar um hematoma intracerebral depende da evolução clínica e da localização. Evacuação, descompressão ou derivação da hidrocefalia podem estar indicadas.

CONVULSÕES

ESTADO PÓS-ICTAL

Convulsões tônico-clônicas generalizadas (grande mal) normalmente são seguidas por um estado confusional transitório (estado pós-ictal), que se resolve em 1 a 2 horas. Sonolência e confusão em geral são evidentes, mas coma, agitação, amnésia, afasia ou psicose podem ocorrer. Quando a confusão pós-ictal não melhora rapidamente, deve ser buscada uma explicação para o estado pós-ictal prolongado. Isso ocorre em três cenários clínicos: *status* epiléptico, anorma-



▲ **Figura 4-22** Hematoma epidural (*à esquerda*) e subdural (*à direita*). (De Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.)

lidade cerebral estrutural subjacente (p. ex., acidente vascular cerebral, hemorragia intracraniana) ou distúrbio cerebral difuso (p. ex., demência, meningite ou encefalite, encefalopatia metabólica). Pacientes com um estado pós-ictal prolongado devem ser avaliados com exames de bioquímica do sangue, punção lombar, EEG, TC ou RM.

CRISES PARCIAIS COMPLEXAS

Crises parciais complexas (antigamente denominadas convulsões do lobo temporal ou crises psicomotoras) produzem alterações da consciência caracterizadas por confusão ou outros sintomas cognitivos, afetivos, psicomotores ou psicossensoriais. Tais sintomas incluem retraimento, agitação e automatismos como olhar de modo fixo, mastigar repetitivamente, deglutir, estalar os lábios ou tirar fiapos das roupas. Crises parciais complexas raramente causam problemas diagnósticos em um paciente que se apresenta com um estado confusional agudo, pois as crises costumam ser rápidas e estereotipadas, as manifestações psicomotoras, com frequência, são óbvias para o observador, e o próprio paciente pode ser capaz de descrever sintomas clássicos cognitivos, afetivos ou psicossensoriais (ver Capítulo 12, Convulsões e síncope). O diagnóstico é feito ou confirmado por EEG.

STATUS EPILÉPTICO NÃO CONVULSIVO

O *status* epiléptico não convulsivo (crise parcial complexa, outra convulsão focal, ausência ou convulsão tônica) pode produzir confusão ou coma, alteração de personalidade, afasia, atividade motora sutil, ou nistagmo.

O diagnóstico é estabelecido por uma resposta clínica ou por um EEG favorável à administração de anticonvulsivantes (p. ex., lorazepam, 4 mg, ou diazepam, 10 mg, administrados por via intravenosa).

DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Sintomas similares àqueles associados com estados confusionais agudos – incluindo incoerência, agitação, distração, hipervigilância, ilusões e alucinações – também podem ser observados em vários distúrbios psiquiátricos. Estes incluem distúrbios psicóticos (esquizofrenia, distúrbio esquizofreniforme, esquizoafetivo, delirante e psicótico breve), distúrbios do humor (depressivo e bipolar), distúrbios ansiosos (distúrbio de estresse pós-traumático) e distúrbios factícios. Tais diagnósticos podem ser erroneamente atribuídos a pacientes com estados confusionais agudos; por outro lado, pacientes com distúrbios psiquiátricos podem ser erroneamente classificados como portadores de doença "orgânica".

Diferentes dos estados confusionais agudos, os distúrbios psiquiátricos, raramente, têm início agudo, mas costumam se desenvolver por um período de várias semanas. A história pode revelar doença ou hospitalização psiquiátrica prévia, ou um estresse psicológico precipitante. O exame físico pode mostrar anormalidades relacionadas a um excesso de atividade autonômica, incluindo taquicardia, taquipneia e hiper-reflexia, mas sem sinais definidos de disfunção neurológica. Exames laboratoriais de rotina são normais nos distúrbios psiquiátricos listados previamente, mas são úteis para excluir distúrbios orgânicos.

Embora o exame do estado mental nos estados confusionais agudos com frequência seja caracterizado por desorientação e flutuação da consciência, pacientes com distúrbio psiquiátrico tendem a manter um grau consistente de comprometimento cognitivo, parecem estar acordados e alertas, têm memória intacta e estão orientados quanto a pessoa, tempo e espaço. No entanto, distúrbios no conteúdo ou na forma de pensamento (p. ex., delírios persecutórios, ilusões de referência, perda de associações), anormalidades de percepção (p. ex., alucinações auditivas) e um embotamento das emoções ou emoções inapropriadas são comuns. Avaliação psiquiátrica deve ser solicitada para o diagnóstico e o tratamento.

REFERÊNCIAS

Gerais

McPhee SJ, Papadakis M, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment.* 51st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.

Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2009;25:585-591.

Fármacos

Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:403-407.

Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008;20:391-402.

Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav.* 2009; 15:92-97.

Lubman DI, Yücel M, Lawrence AJ. Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br J Pharmacol.* 2008;154:316-326.

Tetrault JM, O'Connor PG. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2008;24:767-788.

Virmani A, Ali SF, Binienda ZK. Neuroprotective strategies in drug abuse-evoked encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1199:52-68.

Distúrbios endócrinos

Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a for-

gotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:450-459.
Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3121-3131.
Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2007;83:79-86.
Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:254-265.
Tamagno G, Celik Y, Simó R, et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurology.* 2010;10:27.

Distúrbios eletrolíticos
Kacprowicz RF, Lloyd JD. Electrolyte complications of malignancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:257-269.
King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci.* 2010;339:561-567.
Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008;35:215-237.
Zenenberg RD, Carluccio AL, Merlin MA. Hyponatremia: evaluation and management. *Hosp Pract.* 2010;38:89-96.

Distúrbios nutricionais
Graber JJ, McGraw CA, Kimbrough D, Dhib-Jalbut S. Vitamin B_{12}-responsive severe leukoencephalopathy and autonomic dysfunction in a patient with "normal" serum B_{12} levels.*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1369-1371.
Santos Andrade C, Tavares Lucato L, da Graça Morais Martin M, et al. Non-alcoholic Wernicke's encephalopathy: broadening the clinicoradiological spectrum. *Br J Radiol.* 2010;83:437-446.
Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR.* 2009;192:501-508.

Insuficiência sistêmica de órgãos
Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071-1081.
Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376:190-201.
Cash WJ, McConville P, McDermott E, et al. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *Q J Med.* 2010;103:9-16.
Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:913-922.
Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:542-551.
Lacerda G, Krummel T, Hirsch E. Neurologic presentations of renal diseases. *Neurol Clin.* 2010;28:45-59.
Mathew RM, Rosenfeld MR. Neurologic complications of bone marrow and stem-cell transplantation in patients with cancer. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9:308-314.
Muñoz P, Valerio M, Palomo J, et al. Infectious and non-infectious neurologic complications in heart transplant recipients. *Medicine.* 2010;89:166-175.
Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol.* 2010;30:287-295.
Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009;22:269-278.

Meningite bacteriana
Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine.* 2010;89:117-125.
Brigham KS, Sandora TJ. *Neisseria meningitidis*: epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:437-443.
Greenberg BM. Central nervous system infections in the intensive care unit. *Semin Neurol.* 2008;28:682-689.
Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360:244-256.
Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Hydrocephalus in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Neurology.* 2010;75:918-923.
Lin AL, Safdieh JE. The evaluation and management of bacterial meningitis. *Neurologist.* 2010;16:143-151.
Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;23:925-943.
van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-263.
van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.

Meningite e encefalite viral
Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol.* 2010;67:291-297.
Gyure KA. West Nile virus infection. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68:1053-1060.
James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.* 2009;83:207-213.
Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2010;28:253-275.
Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010;17:999-1009.
Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010;376:49-62.

Outras meningites e encefalites infecciosas
Drake KW, Adam RD. Coccidioidal meningitis and brain abscess. Analysis of 71 cases at a referral center. *Neurology.* 2009;73:1780-1786.
Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:75-90.
Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol.* 2008;8:348-361.
Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E. Chronic meningitis. *J Neurol.* 2009;256:168-175.

Laupland KB. Vascular and parameningeal infections of the head and neck. *Infect Dis Clin N Am.* 2007;21:577-590.
Mishra SK, Wiese L. Advances in the management of cerebral malaria in adults. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:302-307.
Murray TS, Shapiro ED. Lyme disease. *Clin Lab Med.* 2010;30:311-328.
Murthy JM. Fungal infections of the central nervous system: the clinical syndromes. *Neurol India.* 2007;55:221-225.
Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurosci.* 2010; 17:8-16.
Redmond A, Dancer C, Woods ML. Fungal infections of the central nervous system: a review of fungal pathogens and treatment. *Neurol India.* 2007;55:251-259.
Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. *J Clin Neurosci.* 2009;16:867-876.
Sullivan DC, Chapman SW. Bacteria that masquerade as fungi: Actonomycosis/Nocardia. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:216-221.
Visvesvara GS. Amebic meningoencephalitides and keratitis: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:590-594.

Meningites e encefalites não infecciosas
Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Semin Neurol.* 2010;30:236-244.
Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology.* 2010;74:1449-1454.
Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-432.
Groves MD. New strategies in the management of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol.* 2010;67:305-312.
Sonneville R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect.* 2009;58:321-328.
Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist.* 2010;16:2-15.

Sepse
Iacabone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37:S331-336.

Distúrbios vasculares
Birnbaum J, Hellman DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009;66:704-709.
Gottesman RF, McKhann GM, Hogue CW. Neurological complications of cardiac surgery. *Semin Neurol.* 2008;28:703-715.
Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:10-18.
Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol.* 2010; 10:4-5.
Park YA, Waldrum MR, Marques MB. Platelet count and prothrombin time help distinguishthrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremicsyndrome from disseminated intravascular coagulationin adults. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:460-465.
Rossi CM, Di Comite G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci.* 2009;285:13-21.
Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361:1827-1837.

Traumatismo craniano
Le TH, Gean AD. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med.* 2009;76:145-162.
McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 3rd International Conference on concussion in sport, held in Zurich, November 2008. *J Clin Neurosci.* 2009;16:755-763.
Ropper AH, Gorson KC. Concussion. *N Engl J Med.* 2007;356:166-172.
Su I-C, Wang KC, Huang SH, et al. Differential CT features of acute lentiform subdural hematoma and epidural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:552-556.

Convulsões
Beyenburg S, Elger CE, Reuber M. Acute confusion or altered mental status: consider nonconvulsive status epilepticus. *Gerontology.* 2007;53:388-396.
Jetter GM, Cavazos JE. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol.* 2008;28:336-341.
Krauss G, Theodore WH. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy Behav.* 2010;19:188-190.
Theodore WH. The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. *Epilepsy Behav.* 2010;19:118-120.

Distúrbios psiquiátricos
Young JL, Rund D. Psychiatric considerations in patients with decreased levels of consciousness. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28:595-609.

5

Demência e distúrbios amnésicos

Demência é um comprometimento generalizado, adquirido e geralmente progressivo da função cognitiva. Essa condição difere de outros distúrbios da função cognitiva, como o coma (Capítulo 3) ou os estados confusionais (Capítulo 4), pelo fato de que o nível de consciência (vigília ou excitabilidade) está preservado na demência. Embora a prevalência da demência aumente com o avançar da idade (**Figura 5-1**), ela não é uma consequência invariável do envelhecimento e, em vez disso, resulta de doenças que envolvem o córtex cerebral, suas conexões subcorticais, ou ambos. O envelhecimento normal pode estar associado com alterações menores da função neurológica (**Tabela 5-1**) e com alterações neuroanatômicas, como aumento de tamanho dos ventrículos cerebrais e dos sulcos corticais, observado na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM) (**Figura 5-2**). No entanto, esses achados não são indicativos de demência. O termo **leve comprometimento cognitivo** (**LCC**) é usado para descrever déficits que são mais graves do que aqueles costumeiramente observados com o envelhecimento normal, mas não são pronunciados o bastante para justificar um diagnóstico de demência. Contudo, os pacientes com LCC têm um risco aumentado (cerca de 10% ao ano) de desenvolvimento de demência.

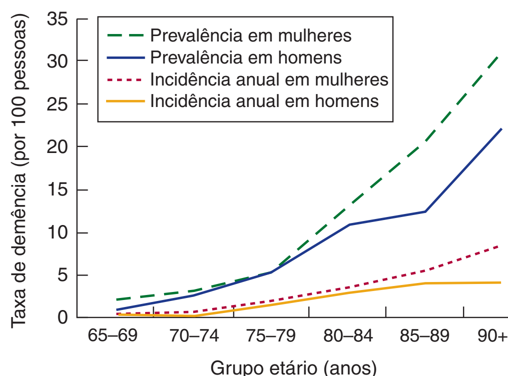


Figura 5-1 Relação entre o avanço da idade e a incidência e prevalência da demência. (Reproduzida de Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME. *Hazzards Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2009.)

Em contraste com a demência, que afeta múltiplas esferas da função cognitiva, também podem ocorrer distúrbios cognitivos mais limitados. Esses distúrbios incluem déficits na função da linguagem (afasia) ou motora (apraxia), ou da integração sensorial, que são abordados no Capítulo 1. A **disfunção da memória (distúrbio amnésico** ou **amnésia**), outro exemplo de defeito cognitivo circunscrito, é discutido neste capítulo. A memória também pode estar comprometida no envelhecimento normal e na demência, mas, no primeiro caso, o comprometimento é leve e, no último, é acompanhado de outros defeitos, como de raciocínio, julgamento, comportamento ou linguagem. Alguns casos de demência, especialmente a doença de Alzheimer, produzem um comprometimento precoce e desproporcional da memória e, pelo menos, nos estágios precoces da doença, pode ser difícil de distinguir de um distúrbio amnésico puro.

Tabela 5-1 Alterações neurológicas no envelhecimento normal

Cognitivas
Lentificação do processamento da informação
Comprometimento do aprendizado e da memória de informação nova
Redução da busca espontânea por palavras e da fluência verbal
Tempo de reação aumentado
Neuro-oftalmológicas
Pupilas pequenas, que reagem lentamente à luz
Comprometimento do olhar para cima
Comprometimento da convergência
Motoras
Atrofia dos músculos intrínsecos da mão e do pé
Aumento do tônus muscular
Postura em flexão (curvada)
Marcha em pequenos passos ou com base alargada
Sensoriais
Acuidade visual reduzida
Acuidade auditiva reduzida
Acuidade gustativa reduzida
Acuidade olfatória reduzida
Sensibilidade vibratória reduzida
Reflexos
Reflexos primitivos
Reflexos abdominais ausentes
Reflexos do tornozelo ausentes

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

O primeiro passo na avaliação de um paciente com comprometimento cognitivo de qualquer espécie é determinar a natureza do problema, que deve ser classificado, como um quadro que afeta o nível de consciência (estado confusional ou coma) ou que afeta o conteúdo da consciência. A **Tabela 5-2** lista as principais diferenças que podem ser úteis nessa distinção. Se existe um distúrbio do conteúdo da consciência, é preciso fazer a distinção entre um distúrbio cognitivo global (demência) e um déficit mais circunscrito, como amnésia ou afasia. Essa distinção é importante, pois a classificação inicial do distúrbio determina a abordagem diagnóstica subsequente.

Em alguns casos, principalmente quando a história médica não pode ser obtida, pode ser difícil distinguir entre demência e um distúrbio psiquiátrico (**pseudodemência**). A pseudodemência decorrente de uma doença psiquiátrica é discutida posteriormente neste capítulo.

O passo final no diagnóstico de demência ou de uma síndrome amnésica é a identificação da causa específica. Embora maior ênfase deva ser dada na busca de uma causa tratável, pode ser igualmente importante identificar causas não tratáveis. Atualmente, apenas cerca de 10% das demências são reversíveis, mas, à medida que a qualidade e a duração da vida podem ser melhoradas, nesses casos, são justificados o esforço e os custos necessários para detectá-las. O diagnóstico também pode ser importante em distúrbios não tratáveis, para fornecer ao paciente e a sua família a informação prognóstica ou o aconselhamento genético, ou para alertar os membros da família e o pessoal do atendimento médico sobre o risco de uma doença

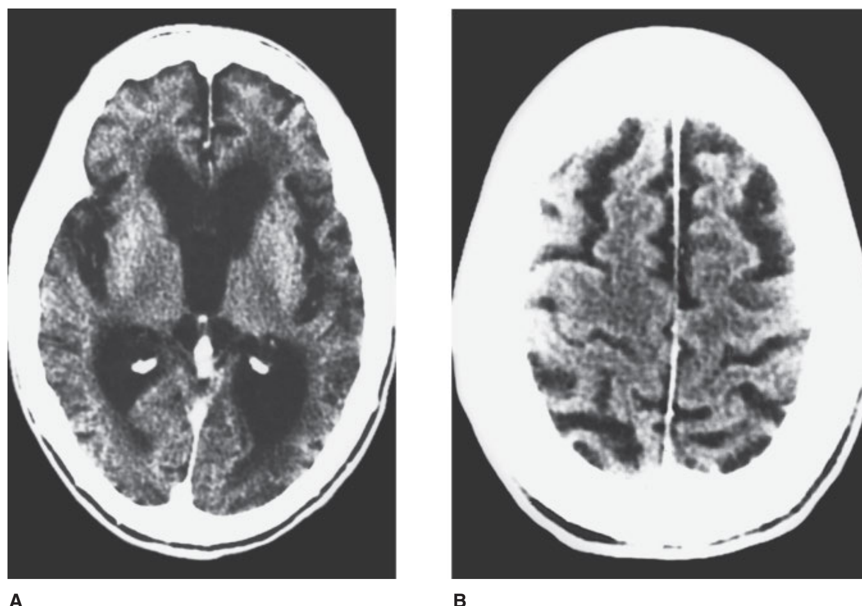


Figura 5-2 TC na atrofia cerebrocortical, mostrando dilatação ventricular (**A**) e acentuação dos sulcos corticais (**B**).

Tabela 5-2 Diferenças entre estados confusionais agudos e demência

Característica	Estado confusional agudo	Demência
Nível de consciência	Comprometido	Não comprometido, exceto ocasionalmente na evolução tardia
Evolução	Aguda a subaguda; flutuante	Crônica; constantemente progressiva
Hiperatividade autonômica	Frequentemente presente	Ausente
Prognóstico	Geralmente reversível	Geralmente irreversível[1]

[1]Esta não é uma característica inerente da demência, mas atualmente é o caso.

transmissível. Como estão sendo desenvolvidos tratamentos mais adequados para os distúrbios demenciais que, atualmente, não respondem ou respondem pouco à terapia, é cada vez maior a importância do diagnóstico etiológico da demência.

HISTÓRIA

A abordagem geral para a obtenção de uma história neurológica é considerada no Capítulo 1. Como a demência implica deterioração da capacidade cognitiva, é importante estabelecer que o nível de funcionamento do paciente diminuiu. Os dados que podem ajudar no estabelecimento da causa da demência incluem tempo de evolução da deterioração; sintomas associados, como cefaleia, distúrbio da marcha ou incontinência; história familiar de uma condição similar; doenças médicas concorrentes e uso de álcool e fármacos prescritos ou não prescritos (**Tabela 5-3**).

EXAME FÍSICO GERAL

O exame físico geral pode contribuir com o diagnóstico etiológico, quando revela sinais de uma doença sistêmica responsável pela demência. Os sinais especialmente úteis são listados na Tabela 5-3.

EXAME DO ESTADO MENTAL

O exame do estado mental (**Tabela 5-4**) ajuda a determinar se o nível ou o conteúdo da consciência estão prejudicados e se a disfunção cognitiva é global ou circunscrita. Um distúrbio do nível de consciência é sugerido por sonolência, falta de atenção ou comprometimento da memória imediata, ou desorientação no tempo ou no espaço. As anormalidades dessas áreas não são comuns na demência até que o distúrbio esteja bem avançado.

Para determinar o escopo da disfunção cognitiva (global ou circunscrita) são testadas várias esferas cognitivas (construção pictórica, discriminação direita-esquerda, localização de objetos no espaço), e funções do lobo frontal ou funções corticais cerebrais difusas (julgamento, abstração, conteúdo do pensamento, capacidade de realizar atos previamente aprendidos).

Tabela 5-3 Características clínicas úteis no diagnóstico diferencial de demência

Característica	Mais sugestiva de:
História	
Relações sexuais sem proteção, abuso de drogas intravenosas, hemofilia ou transfusões de sangue	Demência associada ao HIV
História familiar	Doença de Huntington, doença de Wilson
Cefaleia	Tumor cerebral, hematoma subdural crônico
Sinais vitais	
Hipotermia	Hipotireoidismo
Hipertensão	Demência vascular
Hipotensão	Hipotireoidismo
Bradicardia	Hipotireoidismo
Exame geral	
Meningismo	Meningite crônica
Icterícia	Degeneração hepatocelular adquirida
Anéis de Kayser-Fleischer	Doença de Wilson
Exame do estado mental	
Perda evidente da memória	Doença de Alzheimer
Afasia	Demência frontotemporal (demência semântica, afasia não fluente progressiva)
Alucinações	Doença com corpúsculos de Lewy
Nervos cranianos	
Papiledema	Tumor cerebral, hematoma subdural crônico
Pupilas de Argyll Robertson	Neurossífilis
Oftalmoplegia	Paralisia supranuclear progressiva
Paralisia pseudobulbar	Demência vascular, paralisia supranuclear progressiva
Motor	
Apraxia dos membros	Degeneração corticobasal
Tremor	Doença com corpúsculos de Lewy, degeneração corticobasal, degeneração hepatocerebral adquirida, doença de Wilson, demência associada ao HIV
Asterixe	Degeneração hepatocerebral adquirida
Mioclonia	Doença de Creutzfeldt-Jakob, demência associada ao HIV
Rigidez	Doença com corpúsculos de Lewy, degeneração corticobasal, degeneração hepatocerebral adquirida, doença de Creutzfeldt-Jakob, paralisia supranuclear progressiva, doença de Wilson
Coreia	Doença de Huntington, doença de Wilson
Outros	
Apraxia da marcha	Hidrocefalia de pressão normal
Hiporreflexia (por polineuropatia associada)	Neurossífilis, deficiência de vitamina B_{12}, demência associada ao HIV

Tabela 5-4 Exame abrangente do estado mental

Nível de consciência
Capacidade de despertar Orientação Atenção Concentração
Linguagem e fala
Compreensão Repetição Fluência Nominação Leitura Escrita Cálculo Fala
Motor e comportamento
Humor Conteúdo do pensamento Alucinações Delírios Abstração Julgamento
Memória
Memória imediata Memória recente Memória remota
Função sensorial integrativa
Astereognosia Agrafestesia Discriminação de dois pontos Alestesia Extinção Negligência unilateral e anosognosia Distúrbios da orientação espacial
Função motora integrativa
Apraxia

Na demência ocorre o comprometimento de múltiplas áreas da função cognitiva. O Miniexame do Estado Mental (**Tabela 5-5**) fornece um teste de rastreamento à beira do leito na suspeita de demência, mas pode não detectar comprometimento cognitivo leve.

A demência de diferentes causas pode comprometer preferencialmente áreas cognitivas diferentes, e isso pode fornecer pistas diagnósticas. Por exemplo, a doença de Alzheimer afeta a memória de modo desproporcional, enquanto a função da linguagem, com frequência, está prejudicada na demência frontotemporal.

EXAME NEUROLÓGICO

Certos distúrbios que produzem demência também afetam a visão, a coordenação, a função motora ou a função sensorial. A detecção de tais anormalidades neurológicas pode ajudar a estabelecer um diagnóstico etiológico. Os sinais neurológicos sugestivos de causas da demência estão listados na Tabela 5-3.

Tabela 5-5 Miniexame do estado mental

Item	Pontos[1]
Orientação	
Tempo (1 ponto para cada: ano, estação, mês, data e dia da semana)	5
Local (1 ponto para cada: Estado, município, cidade, edifício, andar e sala)	5
Registro	
Repetir nomes de três objetos (1 ponto por objeto)	3
Atenção e cálculo	
Séries de sete ou soletrar "mundo" de trás para frente (1 ponto por subtração ou letra)	5
Memória	
Lembrar o nome de três objetos repetidos previamente (1 ponto por objeto)	3
Linguagem	
Nomear lápis e relógio (1 ponto cada)	2
Repetir "sem mais nem por quê"	1
Seguir um comando de três etapas (1 ponto por etapa)	3
Ler e seguir: "feche os olhos"	1
Escrever uma frase completa	1
Construção	
Copiar dois pentágonos que se cruzam	1
Total	30

[1]Uma pontuação total de < 24 deve levar a uma investigação mais detalhada da possibilidade de demência, embora as normas variem em alguma extensão de acordo com a idade e a educação.

INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais que podem ajudar a identificar a causa da demência estão listados na **Tabela 5-6**.

DEMÊNCIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas comuns de demência

Uma grande variedade de doenças pode produzir demência, mas somente algumas o fazem comumente. Em sua apresentação mais típica – com o declínio

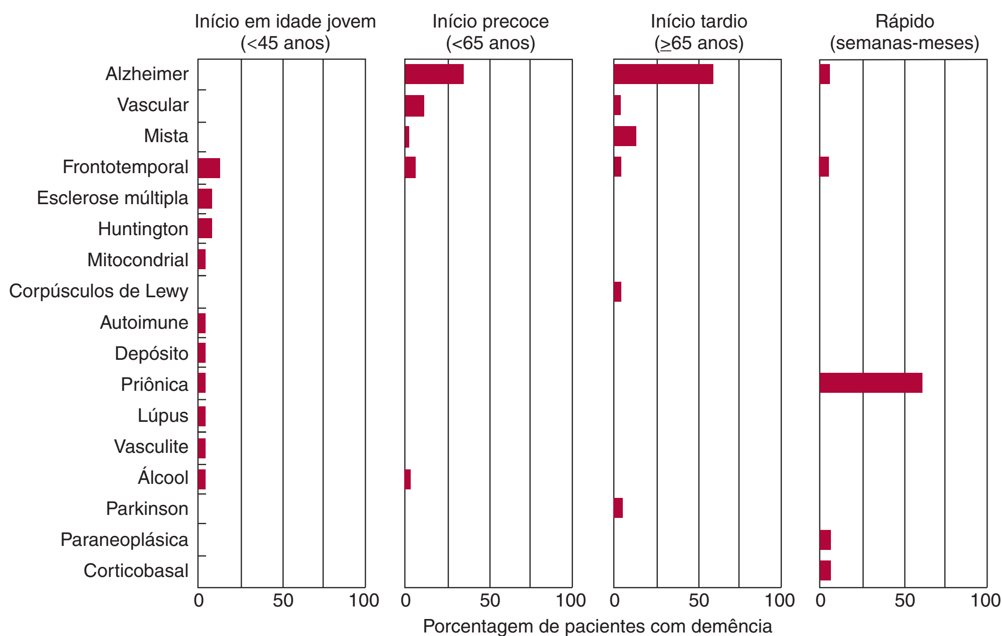
Tabela 5-6 Exames laboratoriais na demência

Exame	Mais útil no diagnóstico de
Sangue	
Hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), esfregaço de sangue periférico, nível de vitamina B_{12}	Deficiência de vitamina B_{12}
Testes de função tireoidea	Hipotireoidismo
Testes de função hepática	Degeneração hepatocerebral adquirida, doença de Wilson
Ceruloplasmina, cobre	Doença de Wilson
FTA-Abs ou MHA-TP	Neurossífilis
Líquido cerebrospinal	
VDRL	Neurossífilis
Citologia	Metástases leptomeníngeas
Proteína 14-3-3	Doença de Creutzfeldt-Jakob
Aβ42, tau, fosfo-tau	Doença de Alzheimer
RNAm do HIV	Demência associada ao HIV
TC ou RM	Tumor cerebral, hematoma subdural crônico, demência vascular, hidrocefalia de pressão normal, doença de Alzheimer, demência frontotemporal
PET	Doença de Alzheimer
EEG	Doença de Creutzfeldt-Jakob

cognitivo gradual em um paciente com mais idade (≥ 65 anos) – as causas mais comuns de demência são doença de Alzheimer, demência vascular (antigamente demência "multi-infartos"), demência frontotemporal, doença com corpúsculos de Lewy e doença de Parkinson (**Figura 5-3**). Em muitos casos, a neurodegeneração e a doença vascular coexistem como causas de demência em um mesmo paciente. Pacientes que apresentam demência antes dos 45 anos de idade têm muito pouca probabilidade de ter doença de Alzheimer ou demência vascular; nesses pacientes, deve ser considerada uma grande variação de causas neurodegenerativas (doença de Huntington, degeneração corticobasal), inflamatórias (esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite) e infecciosas (doenças priônicas). Uma demência que progride rapidamente durante semanas a meses resulta, mais frequentemente, de doença priônica (Creutzfeldt-Jakob).

Outras causas de demência

Causas reversíveis de demência, como hidrocefalia de pressão normal, lesões de massa intracranianas, deficiência de vitamina B_{12}, hipotireoidismo e neurossífilis, são raras. No entanto, elas são importantes para o diagnóstico, pois o tratamento pode deter ou reverter o declínio intelectual.



▲ **Figura 5-3** Causas comuns de demência com base na idade de apresentação e na taxa de progressão. O termo "misto" refere-se a doença de Alzheimer e demência vascular combinada. Totais de < 100% refletem a ausência de um diagnóstico etiológico em alguns casos. (Dados de Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol.* 2008;65:1502-1508. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010;75:1249-1255. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008;64:97-108.)

O diagnóstico de demência causada por doença de Huntington ou outros distúrbios hereditários permite que os pacientes e suas famílias se beneficiem do aconselhamento genético. Se a doença de Creutzfeldt-Jakob ou uma demência associada ao HIV forem diagnosticadas, isso permite que se tomem precauções contra a transmissão, e a doença por HIV pode ser tratada com fármacos antirretrovirais. Uma leucoencefalopatia multifocal progressiva pode indicar imunossupressão subjacente, decorrente de infecção por HIV, linfoma ou leucemia, direcionando assim a atenção para esses distúrbios.

Cerca de 15% dos pacientes encaminhados para avaliação de possível demência têm outros distúrbios (pseudodemências), como depressão. Nesse cenário, é importante identificar a depressão, pois ela é facilmente tratável. A intoxicação por fármacos, com frequência, citada como uma causa de demência nos idosos, na verdade produz um estado confusional agudo, em vez de demência.

PROTEINOPATIAS NEURODEGENERATIVAS

Em diversas doenças neurovegetativas, a produção de proteínas deformadas e sua associação para formar **agregados insolúveis** parecem desempenhar um papel importante na patogênese (**Tabela 5-7**). Essas proteínas anormais podem se originar de modificações genéticas ou adquiridas, e seus efeitos patológicos podem resultar de perda da função proteica normal, ganho de uma função tóxica ou uma combinação desses fatores. A agregação proteica pode ser um mecanismo para sequestro de proteínas que a máquina proteolítica celular não consegue processar, mas os agregados proteicos também podem exercer efeitos adversos sobre a célula, como a interferência no transporte axonal.

Exceto nos raros casos hereditários ou infecciosos, a causa subjacente das proteinopatias neurodegenerativas é desconhecida. No entanto, essas doenças compartilham diversas características. Além da malformação e da agregação proteica, que, algumas vezes, produz achados histopatológicos característicos (Tabela 5-7), essas doenças podem estar associadas com a **transmissão célula a célula (priônica)** (**Figura 5-4**), que permite aos achados a possibilidade de se disseminar pelo sistema nervoso, para produzir padrões anatômicos característicos de envolvimento. As evidências desse mecanismo incluem o achado de que tecido fetal transplantado para dentro do cérebro de pacientes, com doença de Parkinson, desenvolve os mesmos agregados proteicos anormais no cérebro receptor.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Epidemiologia

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência, sendo responsável pela totalidade ou por parte dos 60 a 70% dos casos estimados. Essa doença afeta cerca de 15% dos indivíduos com 65 anos ou mais, e aproximadamente 45% daqueles com 85 anos ou mais. Sua prevalência é de > 5 milhões de casos nos EUA e cerca de 30 milhões de casos em todo o mundo. Mulheres e homens são afetados com igual frequência, quando ajustados por idade. No entanto, como as mulheres vivem por mais tempo, elas representam cerca de dois terços dos pacientes com Alzheimer.

Tabela 5-7 Proteinopatias neurodegenerativas

Proteína	Doenças demenciais	Transmissão	Características histopatológicas
β-amiloide (Aβ)	Doença de Alzheimer	Esporádica ou hereditária	Placas amiloides, emaranhados neurofibrilares
Tau	Doença de Alzheimer, demência frontotemporal, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal	Esporádica ou hereditária	Emaranhados neurofibrilares ou depósitos amorfos (pré-emaranhados)
TDP-43	Demência frontotemporal, demência frontotemporal com doença do neurônio motor	Esporádica ou hereditária	Inclusões TDP-43/ubiquitina-positivas
Sarcoma *fused-in* (FUS)	Demência frontotemporal	Esporádica ou hereditária	Inclusões FUS-positivas
α-Sinucleína	Doença de Parkinson, doenças com corpúsculos de Lewy (doença de Parkinson com demência, demência com corpúsculos de Lewy)	Esporádica ou hereditária	Corpúsculos de Lewy
Huntingtina (Htt)	Doença de Huntington	Hereditária	Inclusões de poliglutamina
Proteína priônica (PrP)	Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insônia familiar fatal, kuru	Esporádica, infecciosa ou hereditária	Placas PrP-positivas (variante DCJ, GSS)

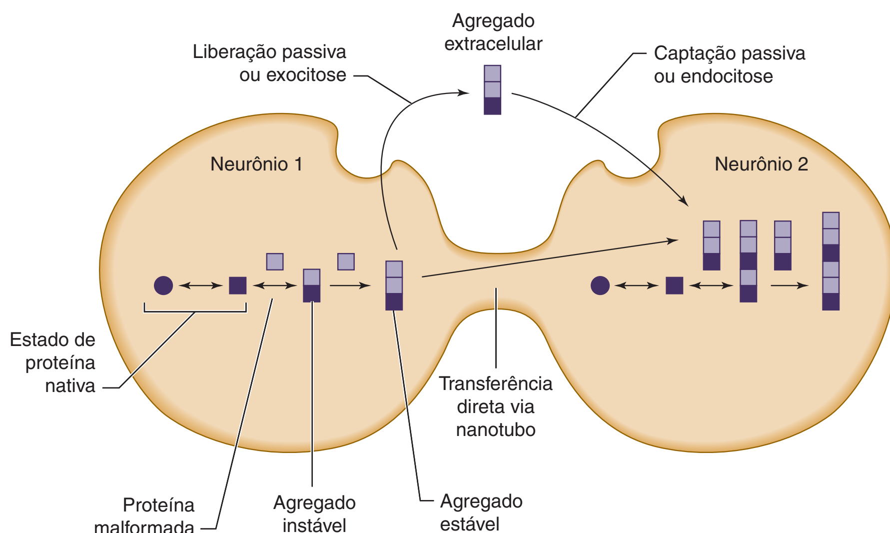


Figura 5-4 Transmissão célula-célula (priônica) das proteinopatias neurodegenerativas. Proteínas anormais associadas com doença neurodegenerativa podem ser malformadas, levando à formação de agregados proteicos; proteínas malformadas, agregados proteicos ou ambos podem ser tóxicos e contribuem para a disfunção neuronal. Além disso, os agregados tóxicos podem ser transferidos entre as células para a propagação da doença.

Patologia

A doença de Alzheimer é definida por traços histopatológicos característicos, especialmente placas neuríticas (senis) e emaranhados neurofibrilares. **Placas neuríticas** são depósitos extracelulares que contêm **β-amiloide** (**Aβ**) e outras proteínas, incluindo presenilina 1, presenilina 2, α_1-antimicrotripsina, apolipoproteína E, α_2-macroglobulina e ubiquitina. As placas também podem ser encontradas nas paredes de vasos cerebrais e meníngeos, produzindo uma **angiopatia cerebral amiloide**. Os **emaranhados neurofibrilares** são depósitos intracelulares contendo **tau** hiperfosforilado (uma proteína associada a microtúbulos) e ubiquitina.

Etiologia

A doença de Alzheimer é um distúrbio degenerativo progressivo, causado por um defeito genético em casos raros (ver adiante), mas costuma ser esporádica e de causa desconhecida. Metabolismo anormal, deposição ou depuração de duas proteínas – Aβ e tau – parecem estar intimamente ligados à patogênese.

Patogênese

1. **Genética** – em cerca de 1% dos pacientes, a doença de Alzheimer é um distúrbio familiar que resulta de uma mutação em uma de três proteínas de membrana relacionadas funcionalmente (**Tabela 5-8**): **proteína precursora β-amiloide** (**APP**, de *amyloid precursor protein*), **presenilina 1** (**PS1**), ou **presenilina 2** (**PS2**). O início da doença nesses pacientes costuma ocorrer entre os 30 e os 60 anos. Pacientes com **síndrome de Down** (**trissomia 21**) também desenvolvem doença de Alzheimer precocemente (média de início aos 50 anos), o que parece estar relacionado com uma cópia extra do gene *APP* localizado no cromossomo 21. Embora a causa da doença de Alzheimer esporádica seja desconhecida, os defeitos de genes na doença de Alzheimer familiar fornecem pistas, implicando a APP, uma proteína com propriedades neurotróficas, e as presenilinas, que estão envolvidas no metabolismo da APP.

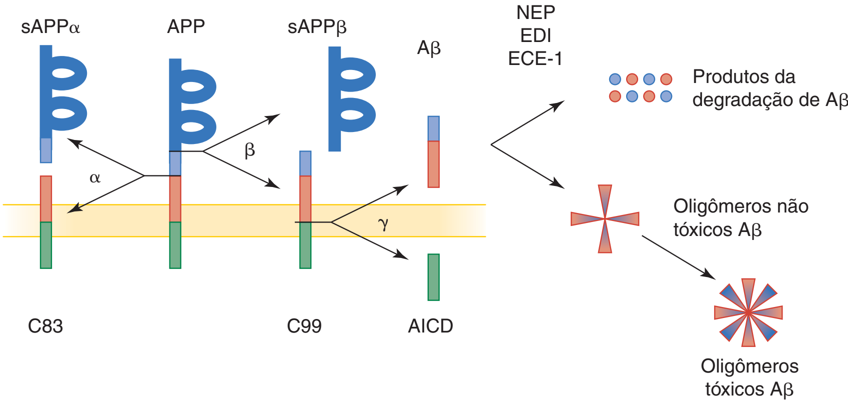
   O risco de doença de Alzheimer também é influenciado pelo padrão hereditário de isoformas do gene da **apolipoproteína E** (***APOE***) ε2, ε3 e ε4. O risco aumenta em cerca de três vezes, com um alelo **apolipoproteína E ε4** (***APOE4***) e, em cerca de 12 vezes, com duas cópias de *APOE4*; cada cópia de *APOE4* também reduz a idade de início em cerca de cinco anos. Diferente de *APOE4*, *APOE2* parece conferir uma proteção relativa contra a doença de Alzheimer. O mecanismo pelo qual o genótipo *APOE* modifica a susceptibilidade à doença de Alzheimer é desconhecido, mas pode envolver a ligação da proteína APOE à **Aβ**.
2. **Aβ e placas neuríticas** – a Aβ é o principal constituinte das placas neuríticas e também está depositada nos vasos sanguíneos cerebrais e meníngeos na doença de Alzheimer. A Aβ é um

Tabela 5-8 Principais genes implicados na doença de Alzheimer

Gene	*Locus* do gene	Proteína	Genótipo	Fenótipo
APP	21q21.3-q22.05	Proteína precursora do amiloide β A4	Várias mutações *missense*	Doença de Alzheimer familiar (autossômica dominante)
PS1	14q24.3	Presenilina 1 (PS1)	Várias mutações *missense*	Doença de Alzheimer familiar (autossômica dominante) com início precoce (idade 35 a 55 anos)
PS2	1q31-q42	Presenilina 2 (PS2)	Várias mutações *missense*	Doença de Alzheimer familiar (autossômica dominante) em alemães do Volga
APOE	19q13.2	Apolipoproteína E	Polimorfismo *APOE4*	Aumento da suscetibilidade à doença de Alzheimer
Múltiplos	21	Desconhecida	Trissomia do 21 ou translocação do cromossomo 21-14 ou 21-21	Síndrome de Down (doença de Alzheimer de início precoce)

peptídeo de 38 a 43 aminoácidos, produzido por clivagem proteolítica da proteína transmembrana APP (**Figura 5-5**). O processamento normal de APP envolve sua clivagem pela enzima **α-secretase**, que não produz Aβ, e pela **β-secretase** (**BACE**; local β da enzima de clivagem APP) e **γ-secretase**, resultando principalmente em um fragmento de 40 aminoácidos (**Aβ40**), que é secretado e depurado pelo cérebro. Na doença de Alzheimer, é produzida uma quantidade desproporcional de **Aβ42**, uma forma mais longa da molécula, com um aumento da tendência de agregação. As presenilinas 1 e 2 contribuem com a atividade da γ-secretase.

Evidências para um papel causal da Aβ na doença de Alzheimer incluem o envolvimento de mutações de APP em alguns casos familiares e a neurotoxicidade de Aβ em algumas circunstâncias. No entanto, existe pouca correlação entre a extensão da deposição de placas amiloides no cérebro e a gravidade da demência na doença de Alzheimer. Uma explicação para essa disparidade é que os oligômeros solúveis Aβ, mais do que as placas insolúveis, podem ser o agente tóxico. Outra possibilidade é que a agregação Aβ produz doença de Alzheimer indiretamente, por meio da promoção da formação de emaranhados neurofibrilares contendo tau.



▲ **Figura 5-5** Processamento normal e patológico (amiloidogênico) de APP e Aβ. APP, uma proteína tensora da membrana, normalmente está cindida pela α-secretase (α) ou pela β-secretase (β) e então pela γ-secretase (γ, um complexo proteico que inclui presenilina 1 ou 2, nicastrina, APH1 e PEN2) para gerar amiloide β (Aβ), uma proteína secretada de função desconhecida. Mutações APP associadas com doença de Alzheimer familiar alteram a produção de Aβ de uma forma não tóxica 40-aminoácido para uma forma tóxica (amiloidogênica) 42-aminoácido, que tem uma maior tendência a formar depósitos amiloides. Aβ normalmente passa por degradação enzimática (pela neprilisina [NEP], enzima degradadora de insulina [EDI] ou enzima conversora da endotelina [ECE-1]) e depuração no cérebro. No entanto, também pode se agregar para formar oligômeros de tamanho aumentado, os quais são tidos como neurotóxicos. sAPP, APP solúvel; C83 e C99, fragmentos C-terminais de APP; AICD, domínio intracelular APP, de *APP intracellular domain*.

3. **Tau e emaranhados neurofibrilares** – Tau é uma proteína citoplasmática que liga a tubulina e estabiliza os microtúbulos, estruturas citoesqueléticas que ajudam a manter a estrutura celular e facilitam o transporte intracelular. Na doença de Alzheimer e em outras **tauopatias**, a tau se torna hiperfosforilada e se dissocia dos microtúbulos; os microtúbulos desmontam, e agregados de tau hiperfosforilada se unem para formar os emaranhados neurofibrilares (**Figura 5-6**). Não se sabe como isso leva a um comprometimento funcional, mas um defeito no transporte axonal pode estar envolvido. Um papel causal para a patologia da tau na doença de Alzheimer é apoiado pelas observações de que a abundância de emaranhados neurofibrilares se correlaciona bem com a gravidade da doença e de outras tauopatias (p. ex., demência frontotemporal), nas quais o processamento de Aβ é normal, mas também pode produzir demência.
4. **Disfunção sináptica** – A doença de Alzheimer é acompanhada por disfunção precoce e perda de sinapses, afetando principalmente a transmissão excitatória no hipocampo e no córtex cerebral. Essas alterações podem contribuir com a perda da memória.
5. **Perda neuronal e atrofia cerebral** – Certas populações neuronais são preferencialmente perdidas na doença de Alzheimer, incluindo os neurônios glutamatérgicos no córtex entorrinal e o setor CA1 do hipocampo, assim como os neurônios colinérgicos no prosencéfalo. Nas áreas afetadas, observa-se atrofia cerebral focal.
6. **Envolvimento vascular** – A extensão com a qual a patologia vascular pode contribuir com a doença de Alzheimer é controversa. Evidências dessa conexão incluem a sobreposição entre os fatores de risco para doença vascular e doença de Alzheimer (incluindo genótipo *APOE*) e o envolvimento de vasos sanguíneos na angiopatia amiloide.

Fatores de risco

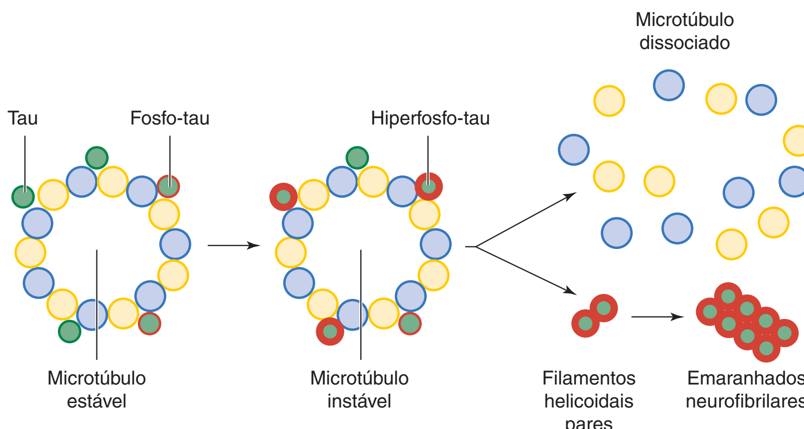
Os fatores de risco mais conclusivamente associados com risco aumentado para doença de Alzheimer são idade mais avançada, sexo feminino e genótipo *APOE4*. Outros fatores que podem estar implicados em alguns estudos incluem história familiar de doença de Alzheimer, depressão, baixo nível educacional, tabagismo, diabetes, hipertensão e dieta gordurosa. Além de *APOE4*, foram identificados diversos outros genes que modificam o risco, mas a magnitude de seus efeitos é pequena.

Não existem evidências definitivas de que o risco de doença de Alzheimer pode ser reduzido por dieta, fármacos ou alterações no estilo de vida. No entanto, engajamento cognitivo, atividade física, uma dieta com baixo teor de gorduras e rica em vegetais, e uma ingestão leve a moderada de álcool são medidas apoiadas por alguns dados.

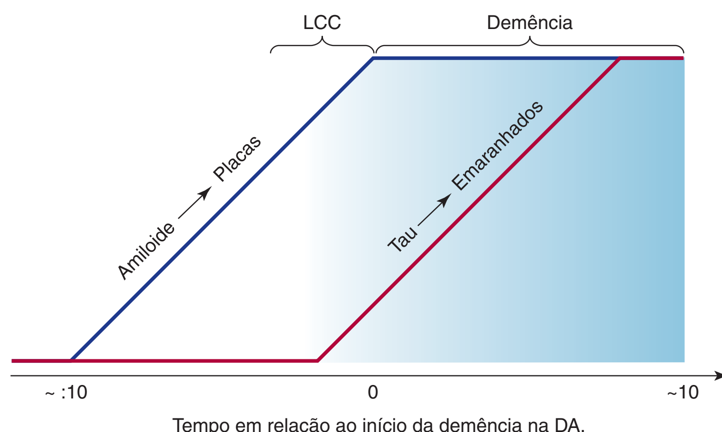
Achados clínicos

Acredita-se que a progressão clínica da doença de Alzheimer compreenda uma fase pré-sintomática de até cerca de 10 anos, caracterizada pela deposição de placas amiloides, seguida por uma fase sintomática de cerca de 10 anos, durante a qual ocorre a formação de emaranhados (**Figura 5-7**).

1. **Manifestações precoces** – o termo **leve comprometimento cognitivo** (**LCC**), algumas vezes, é usado para descrever a fase precoce do declínio cognitivo, observado em pacientes que mais tarde recebem um diagnóstico de doença de Alzheimer. O comprometimento da memória recente, em geral, é o primeiro sinal de doença de Alzhei-



▲ **Figura 5-6** Hiperfosforilação tau e formação de emaranhados neurofibrilares.



▲ **Figura 5-7** Relação entre placas, emaranhados e progressão clínica da doença de Alzheimer (DA). LCC, leve comprometimento cognitivo.

mer, e pode somente ser notado por familiares. Com a progressão do distúrbio de memória por meses a vários anos, o paciente se torna desorientado no tempo e no espaço. Afasia, anomia e acalculia podem se desenvolver, forçando o paciente a deixar seu trabalho ou desistir da gestão das finanças familiares. A depressão aparente nos estágios iniciais do distúrbio pode dar lugar a um estado inquieto e agitado. Seguem-se apraxias e desorientação visuoespacial, levando o paciente a se perder com facilidade. Comumente se encontram reflexos primitivos. Um distúrbio de marcha do lobo frontal pode se tornar aparente, com passos curtos, lentos e arrastados, postura em flexão, com base larga e dificuldade para iniciar a marcha.

2. **Manifestações tardias** – nos estágios mais avançados, perde-se a desenvoltura social que previamente estava preservada, e sintomas psiquiátricos, incluindo psicose com paranoia, alucinações e delírios, podem ser evidentes. Convulsões ocorrem em alguns casos. Nesse estágio, o exame pode demonstrar rigidez e bradicinesia. Características raras e geralmente tardias da doença incluem mioclonia, incontinência, espasticidade, respostas plantares extensoras e hemiparesia. Mutismo, incontinência e um estado acamado são manifestações terminais. Problemas de alimentação, episódios febris, dispneia, pneumonia e dor são complicações frequentes nos meses finais da vida, e o óbito normalmente ocorre 5 a 10 anos após o início dos sintomas.

Investigações

Investigações laboratoriais podem excluir outros distúrbios, incluindo condições reversíveis ou passíveis de tratamento. O exame cognitivo também pode ser útil para ajudar a distinguir entre doença de Alzheimer e outras causas de demência. Em pacientes com doença de Alzheimer, exames de TC ou RM com frequência mostram atrofia cortical (especialmente medial do lobo temporal) e aumento de tamanho dos ventrículos, mas tais alterações são inespecíficas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) pode revelar hipometabolismo e hipoperfusão nos lobos temporal e parietal. Traçadores PET mais específicos incluem [^{18}F]FDDNP, que marca placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, e [^{11}C] composto B Pittsburgh (PIB), que se liga às placas amiloides. Os níveis de Aβ42 no líquido cerebrospinal (LCS), tau e fosfo-tau também são úteis como biomarcadores da doença de Alzheimer.

Diagnóstico diferencial

A doença de Alzheimer em fase inicial pode assemelhar-se a depressão ou distúrbios puros de memória, como a síndrome amnésica de Korsakoff (ver discussão adiante). A doença de Alzheimer em etapa mais avançada deve ser diferenciada de demência com corpúsculos e Lewy, demência vascular, doença de Creutzfeldt-Jakob e outros distúrbios demenciais (ver discussão adiante).

Tratamento

Nenhum tratamento atualmente disponível demonstrou ser capaz de reverter déficits existentes ou impedir a progressão da doença. No entanto, a **memantina** (**Tabela 5-9**), um fármaco antagonista do receptor de glutamato tipo NMDA, pode induzir uma melhora modesta em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave.

Como as vias neuronais colinérgicas degeneram e a colina acetiltransferase está reduzida no cérebro

Tabela 5-9 Fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer

Classe do fármaco	Fármaco	Dose	Toxicidade
Antagonista de glutamato	Memantina	5 mg por via oral ao dia, aumentados em 5 mg a cada semana até 10 mg por via oral duas vezes ao dia	Tontura, cefaleia, constipação, confusão
Inibidores da acetilcolinesterase	Tacrina	10 mg por via oral quatro vezes ao dia, podendo ser aumentados para 20 mg por via oral quatro vezes ao dia após seis semanas	Cólicas abdominais, náuseas e vômito, diarreia, toxicidade hepatocelular (as enzimas hepáticas devem ser monitoradas duas vezes ao mês, durante quatro meses)
	Donepezil	5 mg por via oral ao deitar; podem ser aumentados para 10 mg por via oral ao deitar, após 4 a 6 semanas	Náuseas, diarreia, vômito, insônia, fadiga, câibras musculares, anorexia
	Rivastigmina	1,5 a 6 mg por via oral duas vezes ao dia	Náuseas e vômito, diarreia, anorexia
	Galantamina	4 a 12 mg por via oral duas vezes ao dia	Náuseas e vômito, tontura, diarreia, anorexia, perda de peso

Adaptada de Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1670-1679.

de pacientes com doença de Alzheimer, a terapia de reposição colinérgica também tem sido usada para o tratamento sintomático da disfunção cognitiva (Tabela 5-9). Os **inibidores da acetilcolinesterase**, incluindo tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina, demonstraram levar a uma pequena melhora nos testes da função cognitiva. Efeitos colaterais incluem náusea e vômito, diarreia e tontura; a tacrina também aumenta os níveis séricos de transaminases. O melhor perfil de efeitos colaterais do donepezil e sua dosagem única durante o dia são vantajosos.

Tratamentos experimentais sob investigação incluem vacinas contra β-amiloide, inibidores da secretase e quelantes de metal. Fármacos antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos podem ser úteis no controle de distúrbios comportamentais associados com doença de Alzheimer. No entanto, são poucas as evidências de sua eficácia e, em alguns casos (risperidona, olanzapina), seu uso está associado com uma incidência aumentada de acidentes vasculares cerebrais em pacientes mais idosos.

Prognóstico

Durante a fase inicial de evolução da doença, os pacientes geralmente podem permanecer em casa, dando continuidade às atividades sociais, recreacionais e profissionais limitadas. O diagnóstico precoce pode permitir que os pacientes tenham tempo para planejar ordenadamente sua demissão ou aposentadoria do trabalho, organizar a gestão de suas finanças e discutir com os médicos e os membros familiares a gestão de problemas médicos futuros. Pacientes em estágios avançados da doença podem necessitar de cuidados de enfermagem em uma instituição e do uso de medicamentos psicoativos. Esses pacientes devem ser protegidos e impedidos de ferir a si mesmos e a seus familiares por ações ou decisões imprudentes. O óbito por inanição ou infecção costuma ocorrer 5 a 10 anos após os sintomas iniciais.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A demência frontotemporal (DFT) engloba um grupo genético e clinicamente heterogêneo de distúrbios demenciais, que levam à degeneração dos lobos frontal e temporal, afetando preferencialmente o comportamento e a linguagem. Nesses aspectos, a DFT difere da doença de Alzheimer, que envolve principalmente os lobos temporal e parietal, causando distúrbio importante da memória. Tanto a DFT como a doença de Alzheimer apresentam inclusões contendo tau, mas o processamento amiloide anormal e as placas são observados somente na doença de Alzheimer.

Epidemiologia

Acredita-se que a DFT seja a terceira causa mais comum de demência, após a doença de Alzheimer e a demência vascular. A idade média de início é de 50 a 60 anos.

Patologia

A DFT se caracteriza por atrofia dos lobos frontal e temporal. Os achados histopatológicos incluem perda neuronal, gliose e inclusões intracelulares contendo **proteína tau associada aos microtúbulos** (**MAPT**, de *microtubule-associated protein tau*); **proteína 43 ligante de DNA de resposta transativa** (**TDP-43**, de *transactive response DNA-binding protein 43*) e **ubiquitina**; ou **sarcoma *fused-in*** (**FUS**, de *fused-in sarcoma*) . As inclusões tau na DFT diferem daquelas encontradas na doença de Alzheimer: as primeiras são estruturas torcidas, semelhantes a fitas e não

exatamente filamentos espiralados, e incluem emaranhados neurofibrilares, depósitos amorfos (pré-emaranhados) e, em alguns casos, corpúsculos de Pick. Inclusões também são encontradas, algumas vezes, no hipocampo, nos núcleos subcorticais, no tronco cerebral, no cerebelo ou na medula espinal.

Etiologia

Na maioria dos casos, a DFT é uma doença neurodegenerativa esporádica, de causa desconhecida. No entanto, 20 a 40% dos pacientes relatam história familiar de distúrbio neurovegetativo, e aproximadamente 10% parecem herdar a DFT de maneira autossômica dominante.

Patogênese

1. **Genética** – Mutações em dois genes – ***MAPT*** e **progranulina** (***GRN***) – parecem ser responsáveis por cerca da metade dos casos hereditários. Acredita-se que as mutações de *MAPT* produzam a doença pelo ganho tóxico de função, enquanto as mutações *GRN* causam perda de função por haploinsuficiência. Mutações menos comuns levando à DFT afetam os genes de proteína contendo valosina (*VCP*, de *valosin-containing protein*), *CHMP*$_2$*B*, proteína de ligação TAR-DNA (*TAR-DP*) ou *FUS*.
2. **Tau e emaranhados neurofibrilares** – Pacientes com mutações *MAPT* apresentam inclusões contendo tau (emaranhados neurofibrilares ou depósitos amorfos). Efeitos produtores de doença de mutante tau podem incluir defeitos estruturais e de estabilidade dos microtúbulos, distúrbios do transporte axonal, aumento da agregação para formar inclusões tóxicas e alteração do sinal de transdução. Mutações *MAPT* e inclusões tau-positivas estão associadas clinicamente com DFT variante comportamental, afasia não fluente progressiva, degeneração frontotemporal e paralisia supranuclear progressiva (ver discussão posterior).
3. **Progranulina e inclusões TDP-43/ubiquitina--positivas** – A progranulina é um fator de crescimento envolvido no crescimento de neuritos e na sobrevivência neuronal, e mutações *GRN* podem privar os neurônios de seu apoio trófico. Essas mutações estão associadas a inclusões que contêm TDP-43, um repressor transcricional e regulador de translação. TDP-43 normalmente está localizada no núcleo, mas transloca para o citoplasma, sendo ubiquitinada na DFT decorrente de mutações *GRN*. Mutações *GRN* e inclusões contendo TDP-43/ubiquitina podem produzir síndromes clínicas de DFT variante comportamental, demência semântica, afasia não fluente progressiva, degeneração corticobasal e DFT com doença de neurônio motor (ver discussão adiante).
4. **Inclusões FUS-positivas** – Alguns pacientes com DFT apresentam inclusões tau-negativas e TDP-43-negativas, porém ubiquitina-positivas, que também coram para FUS, uma proteína nuclear envolvida no reparo do DNA, na regulação transcricional e na localização citoplasmática. Pacientes com essas inclusões apresentam DFT variante comportamental esporádica, com uma tendência a início precoce, em geral, antes dos 40 anos.
5. **Disfunção neuronal, perda neuronal e atrofia cerebral** – Não está claro o quanto do quadro clínico de DFT resulta de uma função neuronal anormal em oposição à perda neuronal. Eventualmente, no entanto, existe atrofia cerebral acentuada, afetando principalmente o lobo frontal e os lobos temporais anteriores, além de perda neuronal e gliose.

Achados clínicos

1. **Demência frontotemporal variante comportamental** se caracteriza por importantes alterações comportamentais, incluindo interações interpessoais e conduta pessoal alteradas (p. ex., apatia e desinibição), embotamento emocional e dificuldade na compreensão. Essas anormalidades comportamentais ofuscam os defeitos cognitivos mais modestos, como comprometimento do julgamento, desatenção ou desorganização. Essa síndrome pode ser observada em pacientes com patologia tau, TDP-43 ou FUS.
2. **Demência semântica** produz afasia fluente (receptiva) (Capítulo 1) com distúrbio da compreensão e anomia, ocorrendo com doença afetando o lobo temporal dominante. É mais comum em pacientes com patologia TDP-43.
3. **Afasia não fluente progressiva** produz afasia de expressão (Capítulo 1) com compreensão preservada e resulta de envolvimento predominante do lobo frontal dominante. É mais comum em pacientes com patologia tau.
4. **Síndromes sobrepostas** ocorrem em casos nos quais a DFT está combinada com características de parkinsonismo (degeneração corticobasal [discutida adiante] ou paralisia supranuclear progressiva [discutida adiante e no Capítulo 11]) ou doença do neurônio motor (esclerose lateral amiotrófica [Capítulo 9]). Síndromes parkinsonianas são observadas com mais frequência em pacientes com patologia tau, enquanto o envolvimento do neurônio motor está associado com patologia TDP-43.

Investigações

A RM mostra atrofia de lobo frontal e temporal (**Figura 5-8**), e a PET pode mostrar hipometabolismo nessas regiões. Em ambos os casos, as anormalidades frequentemente são assimétricas, com uma atrofia do lado direito predominando na variante comportamental e uma atrofia do lado esquerdo predominando na variante da linguagem. O rastreamento genético pode demonstrar mutações em *MAPT* ou *GRN* em pacientes com história familiar positiva.

Diagnóstico diferencial

Em contraste com a doença de Alzheimer, o distúrbio da memória não domina o quadro clínico na DFT, e o início ocorre em uma idade mais precoce. O diagnóstico é sugerido pelo início da demência antes dos 60 anos, com distúrbio comportamental ou afasia como anormalidade primária. DFT com alteração de comportamento pode ser erroneamente interpretada como um distúrbio psiquiátrico primário, e as variantes da linguagem podem levantar suspeita de acidente vascular cerebral. DFT associada com parkinsonismo ou doença do neurônio motor deve ser diferenciada de doença de Parkinson ou esclerose lateral amiotrófica.

Tratamento

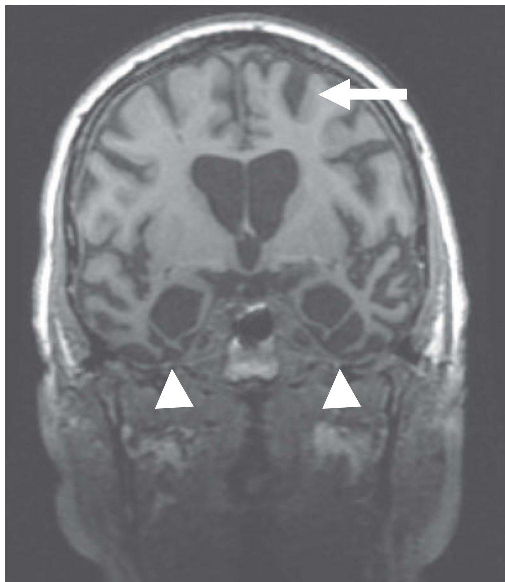
A memantina e os fármacos anticolinesterásicos usados para o tratamento da doença de Alzheimer não mostraram ser eficazes na DFT. Os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, podem ser úteis para o tratamento dos sintomas comportamentais. Pacientes com características parkinsonianas (degeneração corticobasal ou paralisia supranuclear progressiva) podem se beneficiar de levodopa/carbidopa ou agonistas dos receptores da dopamina.

Prognóstico

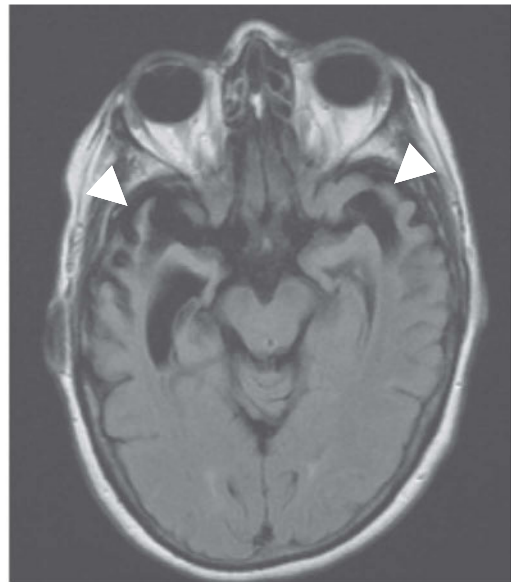
Na DFT, a duração da doença é altamente variável (2 a 20 anos), consistente com a heterogeneidade clínica do distúrbio.

DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL

A degeneração corticobasal é uma tauopatia relacionada à DFT com patologia tau. Ela produz atrofia cortical frontoparietal assimétrica e despigmentação da substância negra, com inclusões neuronais tau-positivas e inclusões gliais, neurônios em balão e perda celular glial. A **síndrome corticobasal** clássica reflete o envolvimento do córtex cerebral e dos núcleos da base e consiste em imperícia motora unilateral de um membro (geralmente, o braço), comprometimento funcional decorrente de alguma combinação de apraxia, perda sensorial e mioclonias, associada com rigidez extrapiramidal, bradicinesia e tremor postural. A apraxia de um membro e a perda sensorial podem produzir a **síndrome da mão alienígena**, na qual o



A



B

Figura 5-8 Sequência FLAIR de RM axial (**A**) e coronal (**B**) na demência frontotemporal, mostrando atrofia regional dos lobos frontais (***seta***) e dos lobos temporais (***pontas de seta***). (Cortesia de J. Handwerke.)

membro se move aparentemente por vontade própria. Além da degeneração corticobasal, a síndrome corticobasal também pode ser observada na paralisia supranuclear progressiva (ver próxima seção) e na DFT. Rigidez e bradicinesia não respondem a medicamentos antiparkinsonianos.

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

A paralisia supranuclear progressiva (**PSP**, ou **síndrome de Steele-Richardson-Olszewski**) é um distúrbio degenerativo idiopático que afeta principalmente o tronco cerebral, a substância cinzenta subcortical e o córtex cerebral. Assim como a DFT tau-positiva e a degeneração corticobasal, essa condição se caracteriza patologicamente por inclusões intracelulares tau-positivas.

As características clínicas clássicas são oftalmoplegia supranuclear (afetando especialmente o olhar para baixo), paralisia pseudobulbar, distonia axial com ou sem rigidez extrapiramidal dos membros e demência. Devido à PSP em geral se apresentar como um distúrbio do movimento com características parkinsonianas, ela é discutida posteriormente no Capítulo 11.

DOENÇA COM CORPÚSCULOS DE LEWY

A doença de Parkinson (Capítulo 11), um distúrbio neurodegenerativo esporádico ou hereditário, caracterizado por tremores, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, é acompanhada de demência em cerca de um terço dos casos. Os pacientes que desenvolvem demência, no mínimo um ano após o início dos sintomas motores, são classificados como portadores de **doença de Parkinson com demência**, enquanto aqueles nos quais a demência iniciou antes ou no período de um ano depois do início dos sintomas motores recebem o diagnóstico de **demência com corpúsculos de Lewy**. No entanto, esses dois diagnósticos não podem ser distinguidos patologicamente, e o termo **doença com corpúsculos de Lewy**, algumas vezes, é usado para englobar ambos.

A doença com corpúsculos de Lewy se caracteriza histopatologicamente por inclusões neuronais intracitoplasmáticas redondas e eosinofílicas (**corpúsculos de Lewy**) no tronco cerebral e no córtex cerebral. Essas inclusões contêm α-**sinucleína**, uma proteína que também pode ser encontrada nos corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson sem demência, e, consequentemente, a doença com corpos de Lewy e a doença de Parkinson são classificadas como **sinucleinopatias**.

A doença com corpúsculos de Lewy causa um declínio cognitivo sem comprometimento precoce importante da memória. As características incluem capacidade cognitiva flutuante, alucinações visuais bem formadas e sinais de parkinsonismo, principalmente rigidez e bradicinesia.

As manifestações motoras da doença com corpos de Lewy são tratadas com medicamentos antiparkinsonianos (Capítulo 11); alguns estudos sugerem que a memantina ou os fármacos anticolinérgicos usados para o tratamento da doença de Alzheimer (Tabela 5-9) também podem ser benéficos na demência associada à doença com corpos de Lewy.

DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington é um distúrbio neurodegenerativo autossômico dominante caracterizado por coreia, sintomas psiquiátricos e demência. A causa é uma sequência expandida de repetições de trinucleotídeos CAG codificando para um trato poliglutamina no gene da huntingtina (Htt). O cérebro apresenta atrofia afetando o núcleo caudado, o putame e o córtex cerebral, com agregação Htt em inclusões citoplasmáticas e nucleares. A demência em geral se torna aparente depois que a coreia e os sintomas psiquiátricos estiveram presentes por alguns anos, mas, em cerca de um quarto dos casos, ela precede a coreia. O comprometimento da função executiva (p. ex., do julgamento) e da memória é a característica mais evidente, enquanto a linguagem tende a ser poupada até uma evolução mais avançada. A doença de Huntington é discutida mais detalhadamente no Capítulo 11.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (DOENÇA PRIÔNICA)

A doença de Creutzfeldt-Jakob (**DCJ**) leva rapidamente a uma demência progressiva com degeneração focal variável do córtex cerebral, dos núcleos da base, do cerebelo, do tronco cerebral e da medula espinal. Essa condição é causada por uma partícula proteinácea infecciosa (**príon**) e pode ser esporádica (cerca de 85% dos casos), genética ou infecciosa. No último caso, a DCJ pode ser transmitida através de um tecido contaminado por príon ou instrumentos cirúrgicos contaminados (DCJ iatrogênica), ou pelo consumo de carne bovina contaminada (DCJ variante). A transmissão inter-humanos documentada (transplante de córnea, implante de eletrodo cortical ou administração de hormônio do crescimento humano) é rara. O agente infeccioso está presente no cérebro, na medula espinal, nos olhos, nos pulmões, nos linfonodos, nos rins, no baço, no fígado e no LCS, mas não em outros fluidos corporais.

A incidência anual é de cerca de um caso por milhão na população. A doença esporádica costuma ocorrer em pacientes com mais de 40 anos, e a idade média de início é de cerca de 60 anos; na doença gene-

ticamente adquirida, por sua vez, a idade de início em geral é de 55 anos ou menos. Em somente 5 a 10% dos casos, mais de um membro familiar está infectado, e casos conjugais são raros.

Patogênese

A DCJ familiar é um distúrbio autossômico dominante, causado por uma mutação no gene *PRNP*, que codifica para uma isoforma de proteína celular priônica (PrP^C), uma proteína de função desconhecida. Na DCJ esporádica, PrP^C sofre uma alteração conformacional para produzir uma proteína príon anormal (isoforma *scrapie* ou PrP^{Sc}). PrP^{Sc} serve, então, como um modelo no qual PrP^C é convertida em PrP^{Sc} adicional. Na DCJ infecciosa, PrP^{Sc} é introduzida no cérebro a partir de uma fonte externa. Em cada caso, o resultado é um acúmulo de príons PrP^{Sc} anormais no tecido cerebral. A capacidade da PrP^{Sc} de induzir à conformação de PrP^{Sc} nos príons PrP^C possibilita a replicação sem ácidos nucleicos.

Os príons também têm sido implicados em doenças de animais e em três outros distúrbios humanos raros (**Tabela 5-10**) – o **kuru**, uma doença demencial de tribos da Nova Zelândia que falam a língua Fore (aparentemente disseminado pelo canibalismo); a **síndrome de Gerstmann-Sträussler**, um distúrbio familiar caracterizado por demência e ataxia; e a **insônia familiar fatal**, que produz distúrbios do sono e das funções autônoma, motora e endócrina.

Achados clínicos

O quadro clínico pode ser o de um distúrbio difuso do sistema nervoso central (SNC) ou de uma disfunção mais localizada (**Tabela 5-11**). A demência está presente em quase todos os casos e pode começar como um comprometimento cognitivo global leve ou um distúrbio cortical focal, como afasia, apraxia ou agnosia. A progressão para mutismo acinético ou coma normalmente começa após um período de alguns meses. Sintomas psiquiátricos, incluindo ansiedade, euforia, depressão, labilidade emocional, delírios, alucinações e alterações na personalidade ou no comportamento, podem estar evidentes. Não há febre.

Além das anormalidades cognitivas, as manifestações clínicas mais frequentes são mioclonias (em geral induzidas por um sobressalto), sinais extrapiramidais (rigidez, bradicinesia, tremor, distonia, coreia e atetose) e sinais cerebelares. Defeitos de campo visual, paralisias de nervo craniano e convulsões ocorrem com menor frequência.

Uma variante distinta de DCJ resulta da transmissão da **encefalopatia espongiforme bovina** ("**doença da vaca louca**") a seres humanos. Essa variante se caracteriza por um início mais precoce (normalmente em adolescentes ou adultos jovens), sempre com envolvimento cerebelar, anormalidades psiquiátricas precoces e placas amiloides difusas.

Investigações

O eletroencefalograma (EEG) pode mostrar ondas agudas ou espículas periódicas (**Figura 5-9**), que estão ausentes na forma variante descrita anteriormente. A proteína do LCS pode estar elevada (≤ 100 mg/dL), e os níveis de proteína 14-3-3 estão aumentados. A RM pode mostrar sinais hiperintensos nos núcleos da base por imagens ponderadas em T2 (Figura 5-9). O diagnóstico definitivo é feito pela imunodetecção de PrP^{Sc} no tecido cerebral à biópsia ou, em casos familiares, pela detecção de formas mutantes de PrP^C no DNA de linfócitos.

Tabela 5-10 Doenças priônicas

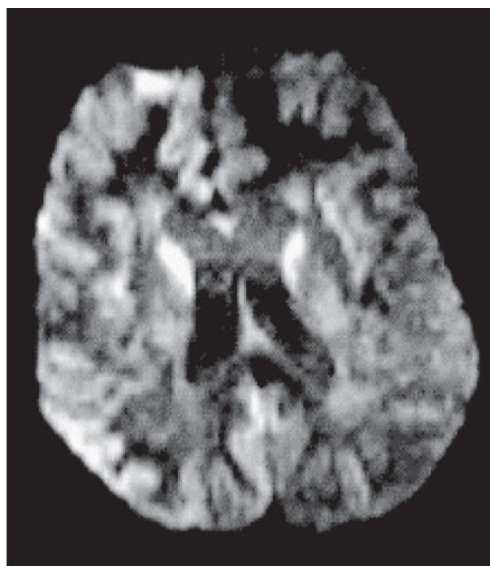
Doenças humanas
Doença de Creutzfeldt-Jakob (familiar, esporádica, iatrogênica, variante nova) Insônia familiar fatal Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
Doenças animais
Encefalopatia espongiforme bovina Encefalopatia espongiforme felina *Scrapie* (ovinos e caprinos) Encefalopatia transmissível da marta Doença consumptiva dos cervos e alces Encefalopatia espongiforme de ruminantes selvagens cativos

Adaptada de Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1998;339:1994-2004.

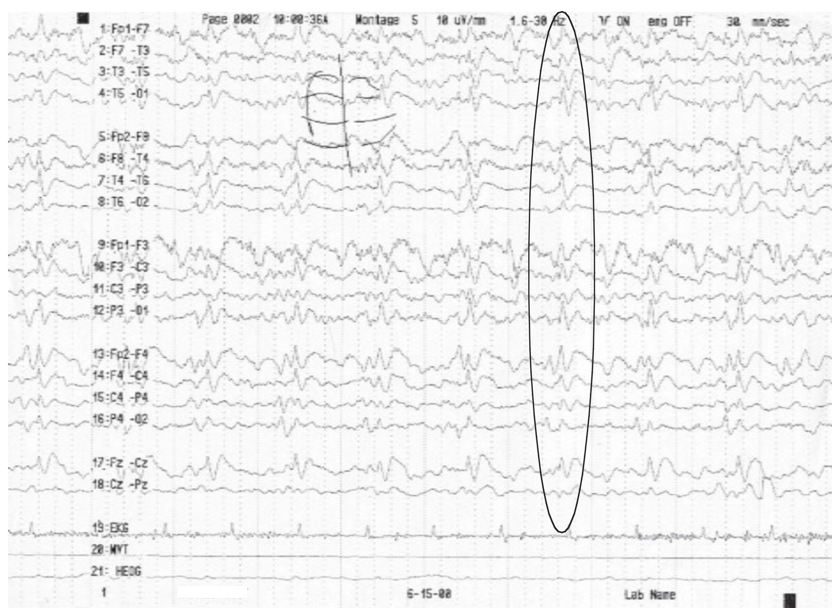
Tabela 5-11 Características clínicas da doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Característica	Porcentagem
Cognitiva	
Perda da memória	100
Anormalidades comportamentais	57
Outras	73
Motora	
Mioclonia	78
Ataxia cerebelar	71
Sinais piramidais	62
Sinais extrapiramidais	56
Sinais do neurônio motor inferior	12
Distúrbios visuais	42
Complexos periódicos no EEG	60

Dados de Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol.* 1994;35:513.



A



B

▲ **Figura 5-9** Imagem cerebral ponderada em difusão na doença de Creutzfeldt-Jakob, mostrando hiperintensidade (***em branco***) nos núcleos da base e na faixa cortical (**A**), e EEG com ondas trifásicas típicas em todas as derivações (**B**), que ocorrem repetitivamente cerca de uma vez a cada segundo.

Diagnóstico diferencial

Vários outros distúrbios devem ser distinguidos da DCJ. A doença de Alzheimer com frequência é considerada, especialmente em pacientes com uma evolução menos fulminante e com sintomas cerebelares e extrapiramidais escassos. Nos casos em que o envolvimento cerebelar é proeminente, pode-se suspeitar de doença de Parkinson, degeneração cerebelar ou PSP. Sinais focais acentuados levantam a possibilidade de uma lesão de massa intracerebral. Distúrbios metabólicos agudos que levam a alteração da atividade mental (p. ex., abstinência de sedativos) podem imitar uma DCJ.

Prognóstico

Atualmente, não existe tratamento disponível. A doença costuma ser implacavelmente progressiva e invariavelmente fatal. Na maioria dos casos esporádicos, o óbito ocorre dentro de um ano após o início dos sintomas. Dependendo da mutação específica presente, as formas familiares da doença podem ter uma evolução mais longa (1 a 5 anos).

DOENÇA CEREBROVASCULAR

DEMÊNCIA VASCULAR

A doença vascular geralmente é considerada a segunda causa mais comum de demência, depois da doença de Alzheimer, e muitos pacientes podem apresentar características de ambas as condições. A maioria dos pacientes com esse diagnóstico tem grandes infartos corticais múltiplos decorrentes da oclusão de artérias cerebrais maiores, ou diversos infartos menores (**estado lacunar**; Capítulo 13), afetando a substância branca subcortical, os núcleos da base ou o tálamo.

A relação entre doença vascular cerebral e demência é mal caracterizada. Por exemplo, o número de acidentes vasculares cerebrais, suas localizações e o volume total de infarto necessário para que os acidentes levem a uma demência não estão claros, o que dificulta determinar se os acidentes vasculares são a causa da demência em um determinado paciente. A ausência de sinais neurorradiológicos de doença cerebrovascular argumenta fortemente contra uma base vascular como causa da demência, mas a presença de lesões vasculares não prova que estas sejam causais.

Isto é especialmente verdadeiro quando outra causa de demência, como a doença de Alzheimer, coexiste com doença cerebrovascular.

Achados clínicos

Como foi classicamente descrito, pacientes com demência vascular têm uma história de hipertensão, uma progressão gradual dos déficits, um início mais ou menos abrupto da demência, e sinais ou sintomas neurológicos focais. Como alterações patológicas extensas podem estar presentes já no momento da apresentação, pode-se assumir que os pacientes possam permanecer funcionalmente bem compensados até que um novo infarto, que de outro modo teria sido inócuo, afete o quadro clínico.

O exame neurológico comumente mostra uma paralisia pseudobulbar, com disartria, disfagia e emotividade patológica (**afeto pseudobulbar**); déficits motores e sensoriais focais; ataxia; apraxia da marcha; hiper-reflexia e respostas extensoras plantares. O distúrbio da memória costuma ser menos evidente do que na doença de Alzheimer.

Investigações

A RM (**Figura 5-10**) pode mostrar múltiplos infartos grandes, múltiplos infartos pequenos (lacunares), áreas de baixa densidade na substância branca subcortical (**doença de Binswanger** ou **encefalopatia arteriosclerótica subcortical**) ou combinações desses achados, sendo mais sensível que a TC para a detecção dessas anormalidades.

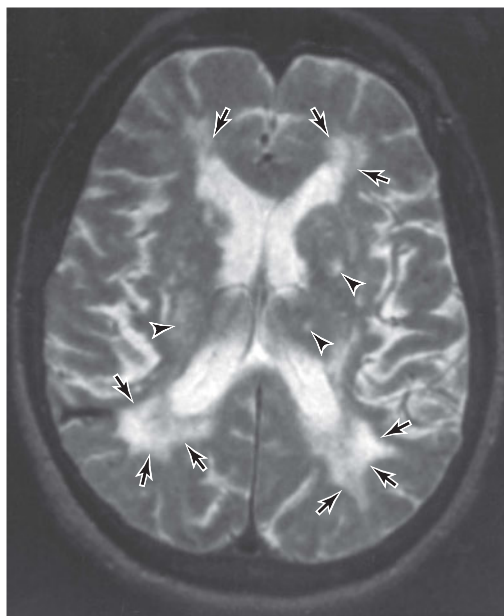
Estudos laboratoriais adicionais devem ser feitos para excluir êmbolos cardíacos, policitemia, trombocitose, vasculite cerebral e sífilis meningovascular como causas de infartos múltiplos, especialmente em pacientes mais jovens ou naqueles que não têm uma história de hipertensão.

Tratamento

A hipertensão, quando presente, deve ser tratada para reduzir a incidência de infartos subsequentes e para prevenir outras doenças de órgãos de circulação terminal. Agentes antiplaquetários (Capítulo 13) podem ajudar a reduzir o risco de futuros acidentes vasculares cerebrais.

HEMATOMA SUBDURAL CRÔNICO

O hematoma subdural crônico costuma afetar pacientes com idades entre 50 e 70 anos, frequentemente, após traumatismo craniano leve. Outros fatores de



▲ **Figura 5-10** RM ponderada em T2 na demência vascular, mostrando focos de intensidade de sinal anormais adjacentes aos ventrículos laterais (***setas***) e dentro dos núcleos da base (***pontas de seta***).

risco incluem alcoolismo, atrofia cerebral, epilepsia, anticoagulação, derivações ventriculares e hemodiálise de longo prazo. O início dos sintomas pode ocorrer meses após o traumatismo. Os hematomas são bilaterais em cerca de um sexto dos casos.

Achados clínicos

Cefaleia é o sintoma inicial na maioria dos pacientes. Confusão, demência, hemiparesia e vômitos podem ocorrer. Os sinais mais frequentes são distúrbios cognitivos, hemiparesia, papiledema e respostas extensoras plantares. Afasia, defeitos de campo visual e convulsões são incomuns, mas podem ocorrer.

O hematoma geralmente pode ser observado na TC ou na RM (**Figura 5-11**) como uma área extra-axial em crescente, com densidade reduzida e obliteração ipsilateral dos sulcos corticais e, frequentemente, com compressão ventricular. O exame deve ser cuidadosamente revisto para a localização de coleções subdurais bilaterais. Coleções isodensas podem se tornar mais aparentes após a infusão de contraste. Em alguns casos, a demonstração do hematoma pode requerer uma arteriografia cerebral, que sempre deve ser realizada bilateralmente.

Tratamento

A menos que contraindicado por problemas médicos ou melhora espontânea, os hematomas sintomáticos devem ser cirurgicamente evacuados.



▲ **Figura 5-11** TC no hematoma subdural crônico, mostrando coleções bilaterais de baixa densidade entre a tábua interna do crânio e os hemisférios cerebrais (***setas***).

OUTROS DISTÚRBIOS CEREBRAIS

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

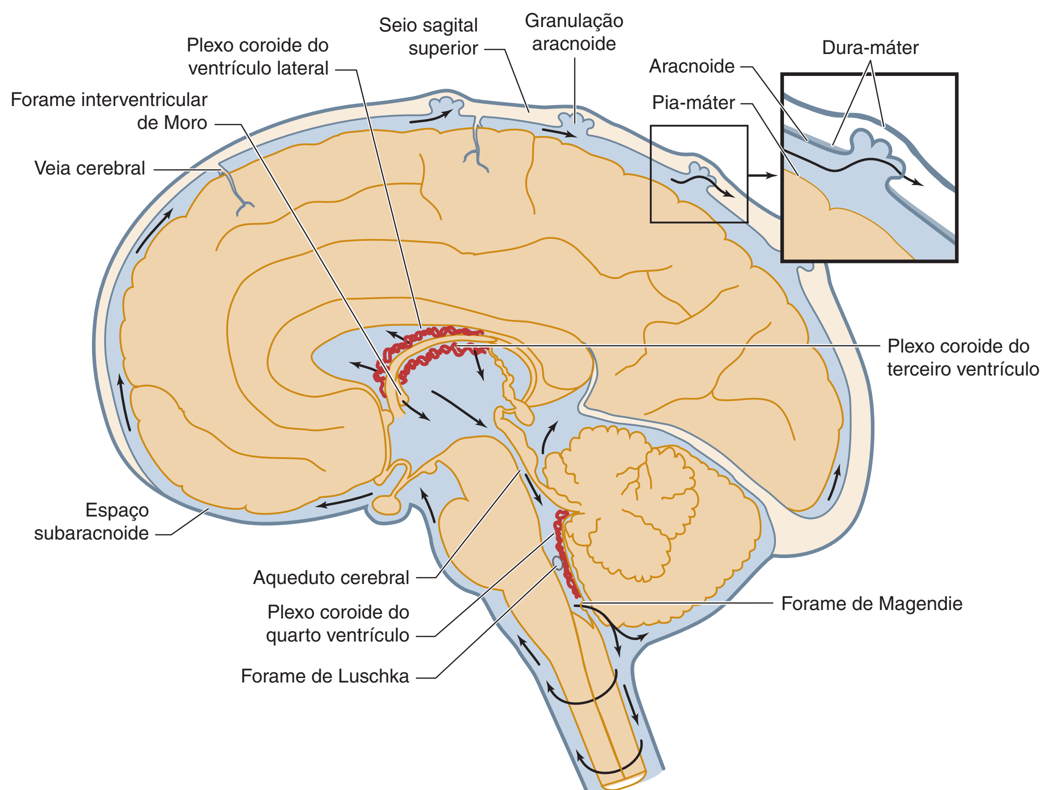
A hidrocefalia de pressão normal, uma causa potencialmente reversível de demência, se caracteriza pela tríade clínica de: demência, apraxia da marcha e incontinência. Ela pode ser idiopática ou secundária a condições que interferem com a absorção de LCS, como meningites ou hemorragia subdural. A demência com frequência é leve e tem início insidioso, sendo em geral precedida de distúrbio da marcha e incontinência. Caracteriza-se inicialmente por lentidão mental e apatia e, mais tarde, por disfunção cognitiva global. A deterioração da memória é comum, mas afasia e agnosia são raras.

Fisiopatologia

A hidrocefalia de pressão normal, algumas vezes, é chamada de **hidrocefalia comunicante** (porque a comunicação entre os ventrículos laterais, o terceiro e o quarto ventrículo permanece inalterada) ou **hidrocefalia não obstrutiva** (porque o fluxo de LCS entre os ventrículos não está prejudicado). Presume-se que seja causada por um distúrbio da absorção de LCS pelas granulações aracnoides situadas no espaço subaracnóidea, sobre a convexidade dos hemisférios (**Figura 5-12**), por exemplo, devido a fibrose e aderências meníngeas após meningite ou hemorragia subaracnóidea. A **hidrocefalia não comunicante** ou **obstrutiva** é causada por um bloqueio da circulação de LCS *dentro* do sistema ventricular (p. ex., por um cisto ou tumor intraventricular), e está associada com aumento da pressão do LCS e, frequentemente, com cefaleia e papiledema.

Achados clínicos

A hidrocefalia de pressão normal geralmente se desenvolve durante um período de meses; a manifestação inicial muitas vezes é um distúrbio da marcha. Isso normalmente assume a forma de uma **apraxia da marcha**, caracterizada por instabilidade ao ficar em pé e dificuldade em iniciar a marcha (marcha magnética), mesmo que não haja qualquer fraqueza ou ataxia. O paciente é capaz de realizar os movimentos da perna associados com caminhar, andar de bicicleta ou chutar uma bola, sendo capaz de traçar figuras com os pés estando deitado ou sentado, mas é incapaz de fazê-lo quando as pernas estão suportando peso. O paciente parece estar grudado ao chão, e o caminhar, uma vez iniciado, é lento e arrastado. Sinais piramidais, incluindo espasticidade, hiper-reflexia e respostas extensoras plantares, algumas vezes, estão presentes. Podem ocorrer perseverações motoras (a repetição inapropriada de atividade motora) e refle-



▲ **Figura 5-12** Circulação do líquido cerebrospinal (LCS). O LCS é produzido pelo plexo coroide, que consiste em tecido secretor especializado, localizado dentro dos ventrículos cerebrais. Ele flui dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo pelo aqueduto cerebral e pelo quarto ventrículo, e sai do sistema ventricular por dois forames de Luschka, situados lateralmente, e por um forame único, localizado medialmente, o forame de Magendie. O LCS entra e circula pelo espaço subaracnoide ao redor do cérebro e da medula espinal. Finalmente, ele é absorvido pelas granulações aracnoides para dentro da circulação venosa.

xos de pressão nas mãos ou nos pés. A demência se manifesta por lentidão psicomotora, falta de atenção e comprometimento da tomada de decisão e do reconhecimento espacial. A incontinência urinária é de desenvolvimento tardio, e os pacientes podem não notá-la; a incontinência fecal não é comum.

Investigações

A punção lombar revela pressão inicial normal ou baixa. A TC ou a RM costuma mostrar o aumento dos ventrículos laterais sem aumento evidente dos sulcos corticais (**Figura 5-13**). A cisternografia com radionuclídeos mostra, classicamente, acúmulo do radioisótopo nos ventrículos, retardamento da depuração e não ascensão sobre as convexidades cerebrais. No entanto, esse padrão não está necessariamente presente em pacientes que respondem à derivação. A melhora transitória da marcha, do exame cognitivo ou da função esfincteriana após a remoção de 30 a 50 mL de LCS por punção lombar (*tap test*) ou a drenagem lombar externa de 750 a 1.000 mL de LCS em um período de 72 horas é, provavelmente, o melhor previsor de uma resposta clínica favorável à derivação (ver Tratamento).

Diagnóstico diferencial

Várias condições que produzem demência devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. A doença de Alzheimer tende a seguir uma evolução mais longa, frequentemente com disfunção cortical focal evidente e aumento dos sulcos corticais na TC ou na RM. O parkinsonismo pode ser simulado pelo distúrbio da marcha, mas pode ser diferenciado por rigidez extrapiramidal, tremor e resposta a medicamentos antiparkinsonianos. A demência vascular deve ser suspeitada, caso o distúrbio siga uma evolução gradual, ou se forem encontrados paralisia pseudobulbar, sinais sensorimotores focais ou uma história de acidente vascular cerebral. Nesses casos, um exame de TC ou RM deve demonstrar lesões vasculares.

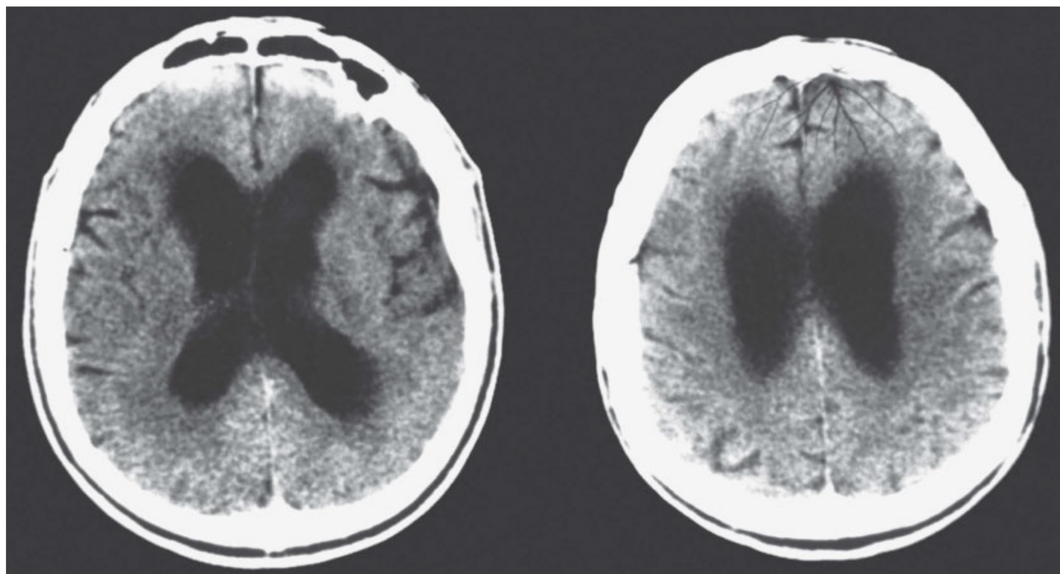


Figura 5-13 TC em dois níveis na hidrocefalia de pressão normal, mostrando ventrículos laterais aumentados em tamanho, sem aumento de tamanho dos sulcos corticais.

Tratamento

Alguns pacientes, especialmente aqueles com hidrocefalia decorrente de meningite ou hemorragia subaracnóidea, se recuperam ou melhoram após derivação ventriculoatrial, ventriculoperitoneal ou lomboperitoneal. Na hidrocefalia de pressão normal idiopática, cerca de 60% dos pacientes respondem e cerca de 40% apresentam melhora mantida após a derivação. Complicações da derivação ocorrem em aproximadamente 40% dos casos e incluem infecção, hematoma subdural ou mau funcionamento da derivação, que requerem substituição.

TUMOR CEREBRAL

Tumores cerebrais (Capítulo 6) produzem demência e síndromes relacionadas por uma combinação de efeitos locais e difusos, incluindo edema, compressão de estruturas cerebrais adjacentes, aumento da pressão intracraniana e distúrbio do fluxo sanguíneo cerebral. Em pacientes com tumor cerebral, a função cognitiva também pode estar prejudicada pela radioterapia ou quimioterapia. Os tumores mais prováveis para produzir síndromes cerebrais generalizadas são os gliomas que se originam nos lobos frontais e temporais ou no corpo caloso. Embora tais lesões tendam a infiltrar extensivamente a substância branca subcortical, inicialmente dão origem a alguns sinais neurológicos focais.

A demência associada com tumor cerebral se caracteriza por importante lentidão mental, apatia, comprometimento da atenção e alterações sutis da personalidade. Dependendo das áreas de envolvimento, distúrbios da memória, afasia ou agnosia podem ser observados mais precocemente. Por fim, os tumores cerebrais produzem cefaleia, convulsões ou distúrbios sensorimotores.

A **neoplasia meníngea**, discutida no Capítulo 4 como uma das causas de estados confusionais, também pode produzir demência que, comumente, está associada com cefaleia, assim como a sintomas e sinais de disfunção em locais múltiplos do sistema nervoso. O diagnóstico é estabelecido por estudos citológicos do LCS.

ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA

Traumatismo cerebral grave ou repetido pode causar uma síndrome progressiva, manifestada por comprometimento da memória e da concentração, alterações da personalidade, cefaleia, tremor, rigidez, bradicinesia, disartria, ataxia cerebelar, sinais piramidais e convulsões. Embora classicamente descrita em lutadores de boxe (**demência pugilística**), essa condição é cada vez mais reconhecida em atletas sujeitos a formas mais sutis de traumatismo craniano, incluindo a concussão. Estudos de neuroimagem podem mostrar atrofia cortical e do cavum do septo pelúcido. As características histopatológicas incluem emaranhados neurofibrilares consistentes com uma tauopatia progressiva.

DISTÚRBIOS SISTÊMICOS

INFECÇÃO

Demência associada ao HIV

A infecção cerebral pelo vírus da imunodeficiência humana (**HIV-1**) pode produzir uma variedade de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV. Esses distúrbios incluem comprometimento neurocognitivo (demonstrável somente por testes cognitivos), distúrbios neurocognitivos menores (sintomáticos, mas de pouco impacto) e demência associada ao HIV (também denominada complexo de demência do HIV ou encefalopatia do HIV). Embora a incidência e a gravidade da demência associada ao HIV tenham declinado com a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), essa condição continua afetando 2 a 8% dos pacientes com infecção por HIV tratados. Os riscos incluem uso de drogas intravenosas, sexo feminino e idade avançada.

A. Patogênese

A demência associada ao HIV resulta da invasão do cérebro por retrovírus macrófago-trópico do sangue, que infecta macrófagos, microglia e astrócitos, mas não os neurônios. O vírus parece chegar ao SNC precocemente, durante a evolução da infecção sistêmica por HIV-1, mas permanece latente e assintomático durante anos. Alternativamente, ele pode produzir uma meningite sintomática transitória por HIV-1 (Capítulo 4). Os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV parecem ser o resultado da liberação de citocinas pró-inflamatórias e produtos tóxicos do gene viral, ativação de astrócitos, perda de sinapses, degeneração dendrítica e morte neuronal. A coinfecção por vírus da hepatite C, que está presente em uma grande proporção dos pacientes, pode contribuir com o comprometimento cognitivo.

B. Patologia

Na demência associada ao HIV, o cérebro mostra infiltração perivascular por macrófagos, células gigantes multinucleadas e astrogliose, que afeta os núcleos da base, a substância branca subcortical, o tálamo e o tronco cerebral. A perda neuronal pode ser notada nos núcleos da base e no córtex frontal e temporal. A medula espinal também pode ser afetada por uma mielopatia vacuolar.

C. Achados clínicos

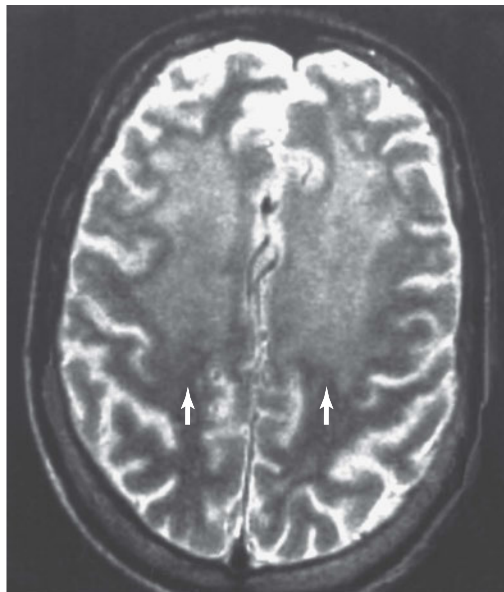
O início geralmente é insidioso e está associado com déficits cognitivos, comportamentais e motores. Esses déficits incluem perda da memória, apatia, dificuldade com a leitura e a escrita, distúrbios da marcha e tremor. O exame mostra reflexos primitivos, hiper-reflexia, respostas extensoras plantares e ataxia cerebelar.

D. Investigações

Não existe um teste laboratorial definitivo para demência associada ao HIV, mas os níveis de RNAm do HIV estão elevados em pacientes não tratados. O LCS também mostra elevação leve a moderada de proteína (≤ 200 mg/dL), pleocitose geralmente mononuclear modesta (≤ 50 células/mm^3) e bandas oligoclonais. A RM mostra atrofia cortical e subcortical, com anormalidades de sinal difusas na substância branca subcortical (**Figura 5-14**), sendo útil para excluir outros processos neuropatológicos associados ao HIV, como infecção oportunista.

E. Tratamento

Pacientes com demência associada ao HIV devem receber terapia antirretroviral altamente ativa, com pelo menos três fármacos. Os fármacos com a melhor penetração cerebral em cada classe são zidovudina (nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa), nevirapina (inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa), indinavir (inibidor de protease), vicriviroc (inibidor da entrada viral) e raltegravir (inibidor de integrase). Os efeitos colaterais incluem esteatose hepática e miopatia (nucleosídeos), erupção cutânea (não nucleosídeos) e distúrbios gastrintestinais (inibidores da protease).



▲ **Figura 5-14** RM ponderada em T2 na demência associada ao HIV, mostrando intensidade de sinal aumentada (***em branco***) na substância branca subcortical.

F. Prognóstico

A evolução pode ser relativamente estática (em especial em pacientes tratados), constantemente progressiva ou agudamente exacerbada por infecção pulmonar concomitante. Com a terapia antirretroviral altamente ativa, a sobrevivência aumentou de meses para anos.

Neurossífilis

A neurossífilis foi uma causa comum de demência antes que o uso disseminado da penicilina permitisse um tratamento eficaz da sífilis em estágio precoce. Atualmente, a demência por neurossífilis é rara, mas o ressurgimento da sífilis nos últimos anos sugere que a condição vai se tornar mais comum.

A. Achados clínicos

1. Sífilis precoce – a sífilis é causada pelo *Treponema pallidum* transmitido por contato sexual, resultando em infecção em cerca de um terço dos contatos com indivíduos infectados. A sífilis primária caracteriza-se por lesões cutâneas locais (cancros), que costumam aparecer dentro de um mês após a exposição. Não há sintomas neurológicos. A disseminação hematogênica do *T. pallidum* produz sintomas e sinais de sífilis secundária dentro de 1 a 6 meses. Estes podem incluir febre, erupção cutânea, alopecia, lesões cutâneas anogenitais e ulceração de membranas mucosas; sintomas neurológicos ainda são incomuns nessa fase. A **sífilis meníngea**, a forma mais precoce da neurossífilis sintomática, é mais frequentemente observada 2 a 12 meses após a infecção primária. As características clínicas incluem cefaleia, rigidez de nuca, náusea e vômitos, e envolvimento de nervos cranianos (principalmente II, VII ou VIII).

2. Sífilis meningovascular – essa manifestação retardada da neurossífilis ocorre 4 a 7 anos durante a evolução da doença e, geralmente, se apresenta com ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular cerebral (Capítulo 13).

3. Neurossífilis tardia (parenquimatosa) – essa condição produz as síndromes de paresia geral e *tabes dorsalis*, que podem ocorrer separadamente ou em conjunto (taboparesia); ambas podem ocorrer em combinação com atrofia óptica.

A. Paresia geral – uma meningoencefalite crônica causada por infecção espiroquetal ativa foi a causa comum de demência e distúrbios psiquiátricos relacionados à neurossífilis na era pré-penicilina. O início ocorre com perda gradual da memória ou alteração das emoções, da personalidade ou do comportamento. Isso é seguido de deterioração intelectual global com delírios de grandeza, depressão, psicose e fraqueza focal. As características terminais incluem incontinência, convulsões ou acidentes vasculares cerebrais. O exame neurológico pode evidenciar tremor de face e língua, expressão facial pobre, disartria e sinais piramidais.

B. Taboparesia – na taboparesia, há coexistência de *tabes dorsalis* (Capítulo 10) com paresia geral, e os sinais e sintomas incluem pupilas de Argyll Robertson (Capítulo 7), dores lancinantes (como facadas), arreflexia, déficits sensoriais de coluna posterior com ataxia sensorial e sinal de Romberg, incontinência, impotência, articulações de Charcot (hipertróficas) e *genu recurvatum* (joelhos hiperextendidos). Atrofia óptica também pode estar presente.

B. Investigações

Os testes sorológicos sanguíneos do treponema (absorção de anticorpo de treponema fluorescente [FTA-ABS, de *fluorescent treponemal antibody absorbed*] ou micro-hemaglutinação do *Treponema pallidum* [MHA-TP]) são reativos em quase todos os pacientes com neurossífilis ativa, mas testes sanguíneos não treponêmicos (Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] ou reagina plasmática rápida [RPR]) podem ser negativos; assim, um teste sanguíneo de treponema deve ser obtido em todos os casos suspeitos. Se ele for não reagente, a neurossífilis é efetivamente excluída; se for reativo, deve ser realizada uma punção lombar para confirmar o diagnóstico de neurossífilis e fornecer um perfil de base do LCS para medir a eficácia do tratamento subsequente. Na neurossífilis ativa, o LCS mostra pleocitose linfocítica e sorologia reativa não treponêmica em quase todos os casos. As exceções são a meningite sifilítica aguda e a sífilis meningovascular, nas quais a pleocitose pode preceder a soroconversão, de modo que os testes não treponêmicos do LCS são falso-negativos no início e na *tabes dorsalis* em estágio final, na qual o LCS pode ser normal. Outras anormalidades do LCS incluem proteína elevada, aumento de γ-globulina e presença de bandas oligoclonais. A RM na demência sifilítica pode mostrar anormalidades de alta densidade unilaterais ou bilaterais do lobo temporal médio em T2, com ou sem atrofia associada.

C. Tratamento

A neurossífilis é tratada por uma sequência de 10 dias de aplicação de penicilina G, 2 a 4×10^6 unidades intravenosas a cada quatro horas. Tetraciclina ou eritromicina podem ser usadas para pacientes alérgicos à penicilina. Febre e leucocitose podem ocorrer logo após o início do tratamento (**reação de Herxheimer**), mas são transitórias. Se o LCS não voltar ao normal dentro de seis meses, é necessário um novo tratamento. A falha de tratamento e a recaída não são convincentemente mais comuns em pacientes infectados por HIV-1.

D. Prognóstico

Após o tratamento com penicilina (ou outro antibiótico) para paresia geral, a condição clínica pode melhorar ou estabilizar; em alguns casos, ela continua a se deteriorar. Pacientes com anormalidades no líquido cerebrospinal persistentes ou progressão sintomática a despeito de tratamento devem ser novamente tratados. Pacientes com testes sorológicos de LCS reativos, mas sem pleocitose, provavelmente não responderão ao tratamento com penicilina, mas, mesmo assim, costumam ser tratados.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (**LEMP**) resulta de infecção por um papovavírus denominado **vírus JC**. Os anticorpos estão presentes na maioria dos adultos, mas uma infecção sintomática é rara. Essa condição é mais comum em pacientes com infecção por HIV, linfoma ou leucemia, carcinoma, sarcoidose, tuberculose ou imunossupressão farmacológicas após transplante de órgãos. A LEMP também ocorre como um efeito colateral do tratamento com natalizumabe para esclerose múltipla, mas geralmente é rara nos indivíduos com função imunológica normal. O vírus infecta oligodendrócitos, levando à desmielinização difusa ou em manchas, que afeta principalmente a substância branca dos hemisférios cerebrais, mas também envolve o tronco cerebral e o cerebelo.

A evolução costuma ser subaguda e progressiva, levando ao óbito em cerca de 50% dos pacientes dentro de 3 a 6 meses, embora a mortalidade seja mais baixa (aproximadamente 20%) em pacientes tomando natalizumabe. Febre e sintomas sistêmicos estão ausentes. Demência e disfunção cortical focal são evidentes. Os sinais de disfunção cortical focal incluem hemiparesia, déficits visuais, afasia, disartria e comprometimento sensorial. Ataxia e cefaleia são incomuns, e convulsões não ocorrem.

O LCS geralmente é normal, mas pode mostrar um leve aumento da pressão e da contagem de leucócitos ou proteína. A TC ou a RM mostra anormalidades multifocais da substância branca (**Figura 5-15**). Quando existem dúvidas quanto ao diagnóstico, este pode ser estabelecido por biópsia cerebral.

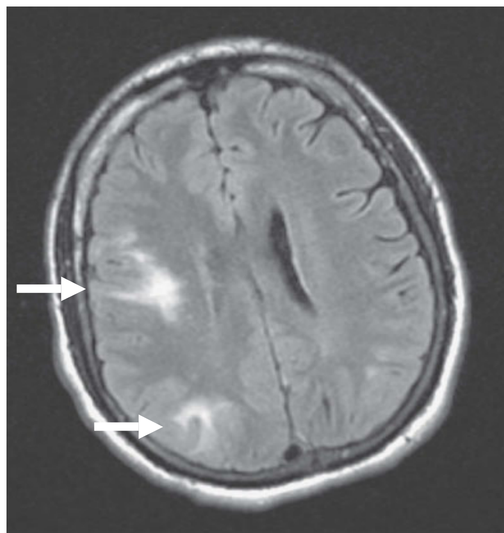
O tratamento é feito com terapia antirretroviral altamente ativa ou, em pacientes que tomam natalizumabe, suspensão do fármaco e plasmaférese.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Alcoolismo

Certas complicações do alcoolismo podem causar demência. Essas complicações incluem degeneração hepatocerebral adquirida pela doença alcoólica hepática, hematoma subdural crônico decorrente de traumatismo craniano e estados de deficiência nutricional.

1. A **pelagra**, causada pela deficiência de ácido nicotínico (niacina), afeta neurônios no córtex cerebral, núcleos da base, tronco cerebral, cerebelo e cornos anteriores da medula espinal. O envolvimento sistêmico se manifesta por diarreia, glossite e lesões cutâneas eritematosas. O envolvimento neurológico pode levar a demência, estados confusionais, sinais piramidais, extrapiramidais e cerebelares, polineuropatia e neuropatia óptica. O tratamento é feito com nicotinamida, mas os déficits neurológicos podem persistir a despeito do tratamento.
2. A **síndrome de Marchiafava-Bignami** se caracteriza pela necrose do corpo caloso e da substância branca subcortical, ocorrendo mais frequentemente em alcoolistas desnutridos. A evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica. As características clínicas incluem demência, espasticidade, disartria, distúrbio da marcha e coma. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser feito por TC ou RM. Não existe tratamento específico disponível, mas abstinência e melhora da nutrição são atitudes recomendadas aos pacientes. O resultado é variável: os pacientes podem morrer, sobreviver com demência ou se recuperar.
3. A **demência alcoólica** causada pelos efeitos tóxicos diretos do etanol sobre o cérebro foi postulada, mas não foram identificadas anormalidades



▲ **Figura 5-15** Sequência FLAIR axial de RM na leucoencefalopatia multifocal, mostrando anormalidade alta de sinal (***setas***) na substância branca do lobo parietal e occipital à direita.

especiais no cérebro de alcoolistas com demência. Nos alcoolistas, a demência é mais provavelmente o resultado de um ou mais dos distúrbios metabólicos e traumáticos já mencionados.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo (mixedema), que é discutido no Capítulo 4 como causa de estados confusionais agudos, também pode produzir demência reversível ou psicose orgânica crônica. A demência é um distúrbio global caracterizado por lentidão mental, perda da memória e irritabilidade. Déficits corticais focais não ocorrem. As manifestações psiquiátricas costumam ser evidentes e incluem depressão, paranoia, alucinações visuais e auditivas, mania e comportamento suicida.

Pacientes com mixedema podem se queixar de cefaleia, perda auditiva, zumbido, vertigem, fraqueza ou parestesia. O achado mais sugestivo é o relaxamento retardado dos reflexos tendinosos. O diagnóstico e o tratamento são discutidos no Capítulo 4. A disfunção cognitiva costuma ser reversível com tratamento.

Deficiência de vitamina B_{12}

A deficiência de vitamina B_{12} é uma causa rara de demência reversível e psicose orgânica. Semelhante ao estado confusional agudo associado com deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 4), a demência pode ocorrer com ou sem manifestações hematológicas ou outras manifestações neurológicas (embora uma redução da sensibilidade vibratória e da propriocepção nas extremidades inferiores seja comum). A demência consiste em disfunção cognitiva global com lentidão mental, distúrbio da concentração e distúrbio da memória; afasia e outros distúrbios corticais focais não ocorrem. As manifestações psiquiátricas com frequência são evidentes e incluem depressão, mania e psicose paranoide com alucinações visuais e auditivas. Os achados laboratoriais, os exames cerebrais por imagem e o tratamento são discutidos no Capítulo 4.

INSUFICIÊNCIA DE ÓRGÃOS

Demência relacionada à diálise

Este é um distúrbio raro em pacientes submetidos à hemodiálise crônica. As características incluem disartria, mioclonia e convulsões, as quais são intermitentes no início, mas se tornam permanentes posteriormente, associadas com demência. O EEG mostra lentificação paroxística de alta voltagem, intermeada de pontas e ondas lentas; essas anormalidades podem ser revertidas pelo diazepam. O principal suspeito nessa demência é o alumínio contido no dialisado, e a remoção de metais do dialisado levou a uma redução da incidência dessa síndrome. A sobrevida média é de seis meses.

Degeneração hepatocerebral não wilsoniana

A degeneração hepatocerebral adquirida (não wilsoniana) é uma complicação incomum da cirrose hepática crônica com derivação portossistêmica espontânea ou cirúrgica. Os sintomas podem ser relacionados à insuficiência do fígado na destoxificação da amônia. Os sinais neurológicos precedem os sintomas hepáticos em cerca de um sexto dos pacientes.

A. Achados clínicos

As manifestações sistêmicas de doença hepática crônica geralmente estão presentes. A síndrome neurológica é flutuante, porém progressiva durante 1 a 9 anos, podendo ser interrompida por episódios de encefalopatia hepática aguda. Demência, disartria e sinais cerebelares, extrapiramidais e piramidais são as características mais comuns. A demência se caracteriza por lentidão mental, apatia, comprometimento da atenção e da concentração e distúrbio da memória. Sinais cerebelares incluem marcha atáxica, ataxia dos membros e disartria; o nistagmo é raro. O envolvimento extrapiramidal pode produzir rigidez, tremor de repouso, distonia, coreia ou atetose. Asterixe, mioclonia, hiper-reflexia e respostas extensoras plantares são comuns; a paraparesia é rara.

Estudos laboratoriais mostram bioquímica hepática sanguínea anormal e amônia elevada no sangue, mas o grau da anormalidade não tem relação direta com a gravidade dos sintomas neurológicos. O LCS é normal, exceto pelo aumento da glutamina e pelo aumento ocasional leve da proteína.

B. Diagnóstico diferencial

A doença de Wilson pode ser distinguida por início precoce, anéis de Kayser-Fleischer e metabolismo anormal do cobre.

A degeneração cerebelar alcoólica afeta primeiramente a marcha e não está acompanhada de sinais extrapiramidais ou piramidais.

C. Tratamento e prognóstico

Os pacientes podem se beneficiar de uma dieta pobre em proteínas, além de lactulose, neomicina, transplante hepático ou *shunt* portossistêmico; foram descritas melhoras após tratamento com levodopa ou bromocriptina. O óbito resulta de insuficiência hepática progressiva ou sangramento de varizes gastresofágicas.

Doença de Wilson

A doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) é um distúrbio hereditário autossômico recessivo raro, porém tratável, do metabolismo do cobre, levando a

demência e sintomas extrapiramidais. A doença resulta de mutações no gene *ATP7B*, que codifica para o polipeptídeo β de uma ATPase transportadora do cobre. A doença de Wilson é discutida no Capítulo 11.

PSEUDODEMÊNCIA

A depressão é o distúrbio mais comumente interpretado de modo equivocado como demência. Como a depressão é comum e tratável, a distinção entre as duas condições é importante. Tanto a demência como a depressão podem se caracterizar por lentidão mental, apatia, autonegligência, recolhimento, irritabilidade, dificuldade de memória e concentração, além de alterações no comportamento e na personalidade. Além disso, a depressão pode ser uma característica de doenças demenciais, a depressão e a demência podem coexistir como distúrbios independentes, e a depressão instalada em idade um pouco mais avançada pode ser um prenúncio de demência posterior. As características clínicas que ajudam na diferenciação estão listadas na **Tabela 5-12**. Quando a depressão está sendo considerada, deve ser feita uma consulta psiquiátrica. Se a depressão é identificada com um problema significativo e não corrigível pelo tratamento de uma doença de base ou por uma mudança na medicação, ela deve ser tratada diretamente. Os modos de tratamento incluem psicoterapia, antidepressivos tricíclicos e relacionados, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da monoaminoxidase e tratamento eletroconvulsivo.

Tabela 5-12 Demência *versus* pseudodemência da depressão: características diferenciais

Demência	Depressão
O início é insidioso	O início é abrupto
A deterioração é progressiva	Há platô de disfunção
Não há história de depressão	Pode existir história de depressão
O paciente em geral não sabe da extensão de seus déficits e não se queixa de perda de memória	O paciente sabe de seus déficits e pode exagerá-los, queixando-se frequentemente de perda da memória
Queixas somáticas são incomuns	Queixas somáticas ou hipocondria são comuns
O afeto é variável	O afeto é deprimido
Ocorrem poucos sintomas vegetativos	Os sintomas vegetativos são evidentes
O comprometimento frequentemente piora à noite	O comprometimento geralmente não piora à noite
Os exames neurológico e laboratoriais podem ser anormais	Os exames neurológico e laboratoriais são normais

SÍNDROMES AMNÉSICAS

Um distúrbio de memória (**síndrome amnésica**) pode ocorrer como uma característica de um estado confusional agudo ou demência, ou como uma anormalidade isolada. A última condição é discutida nesta seção.

A memória é uma função complexa que pode ser vista como tendo componentes diferentes. A **memória declarativa** (consciente) inclui a **memória de trabalho**, que permite a manipulação de informações recentemente apresentadas, bem como a **memória semântica** de longo prazo (factual) e a **memória episódica** (pessoal). A **memória não declarativa** (inconsciente) inclui a **memória procedural**, necessária para desempenhar tarefas bem aprendidas e tarefas aparentemente automáticas, e a **memória emocional**, que atribui importância afetiva a objetos ou eventos.

A memória também pode ser vista como compreendendo as fases de **registro**, **armazenamento** e **recuperação de informações**. A necropsia e estudos de imagem sugerem que o hipocampo, a região para-hipocampal do lobo temporal médio e as áreas de associação neocortical são importantes no processamento da memória. A lesão bilateral dessas regiões resulta em um comprometimento da **memória de curto prazo**, que se manifesta clinicamente pela incapacidade de formar novas memórias. A **memória de longo prazo**, que envolve a recuperação de informações anteriormente aprendidas, está relativamente preservada, talvez porque memórias bem estabelecidas sejam armazenadas de modo difuso no córtex cerebral. Alguns pacientes com síndromes amnésicas podem tentar preencher as lacunas da memória com lembranças falsas (**confabulação**), que podem assumir a forma de artifícios elaborados ou de memórias verdadeiras extraviadas no tempo. As memórias mais antigas e mais profundamente arraigadas, no entanto, como o próprio nome, quase sempre são poupadas nos distúrbios orgânicos da memória. Em contrapartida, essas memórias pessoais podem estar evidente ou exclusivamente comprometidas na **amnésia dissociativa** (**psicogênica**).

A base da memória não é bem compreendida, mas a descarga neuronal repetitiva produz mudanças pré e pós-sinápticas duradouras (**plasticidade**) que facilitam a neurotransmissão nas sinapses hipocampais (**potenciação de longo prazo**). Essas mudanças parecem envolver a liberação de glutamato, que estimula a entrada de cálcio nos neurônios pós-sinápticos, e a produção de sinais retrógrados (p. ex., óxido nítrico) que atuam nas terminações nervosas pré-sinápticas para aumentar a liberação do transmissor com descarga subsequente.

AMNÉSIA AGUDA

TRAUMATISMO CRANIANO

Traumatismos cranianos resultando em perda de consciência estão invariavelmente associados com uma síndrome amnésica. Pacientes examinados logo após esse tipo de traumatismo exibem um estado confusional no qual não são capazes de incorporar novas memórias (**amnésia anterógrada ou pós-traumática**; **Figura 5-16**), embora possam comportar-se de forma automática aparentemente normal. Além disso, existe **amnésia retrógrada**, que cobre um período variável anterior ao traumatismo. As características de uma **amnésia global transitória** podem ser observadas (ver adiante).

Com o retorno à consciência plena, a capacidade de formar novas memórias é restaurada. No entanto, os eventos que ocorreram no intervalo do estado confusional tendem a ser totalmente perdidos para a memória. Exceções são ilhas de memória para um intervalo lúcido entre o traumatismo e a inconsciência, ou para períodos de menor comprometimento na evolução de um estado confusional pós-traumático flutuante. O período de amnésia retrógrada começa a diminuir, sendo as memórias mais remotas as primeiras a voltar. A gravidade do traumatismo tende a se correlacionar com a duração da confusão e a extensão da amnésia retrógrada permanente e da amnésia pós-traumática.

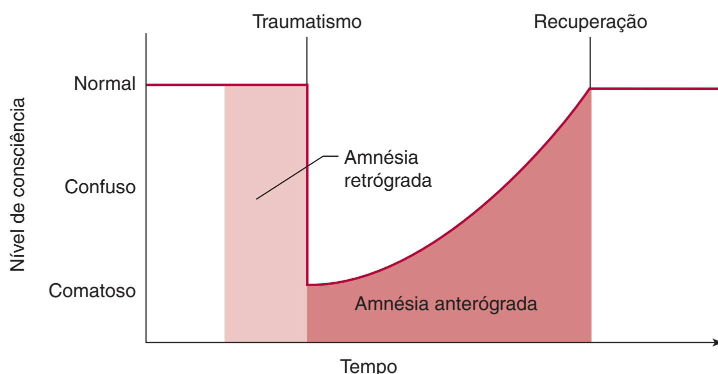
HIPÓXIA OU ISQUEMIA

Devido à vulnerabilidade seletiva dos neurônios piramidais no setor de Sommer (setor h1 de Scholz) do hipocampo, condições resultantes em hipoxia cerebral ou isquemia, como parada cardíaca ou envenenamento por dióxido de carbono, podem produzir síndromes amnésicas. A amnésia tende a ocorrer em pacientes nos quais o coma tenha durado pelo menos 12 horas. Existe um grave comprometimento da capacidade de incorporar memórias novas, com preservação relativa da memória de registro e da memória remota; os pacientes parecem apresentar um distúrbio isolado da memória de curto prazo. Pode ocorrer um período de amnésia retrógrada precedendo a lesão. Os pacientes exibem uma falta de preocupação com sua deficiência e, às vezes, apresentam confabulação. A amnésia depois de parada cardíaca pode ser a única manifestação de disfunção neurológica, ou pode coexistir com outras síndromes de comprometimento cerebral, como paresia bibraquial, cegueira cortical ou agnosia visual (Capítulo 13). Uma recuperação frequentemente ocorre depois de alguns dias, embora déficits possam persistir.

Síndromes amnésicas decorrentes de **envenenamento por monóxido de carbono** costumam estar associadas com distúrbios afetivos. Outras anormalidades incluem disfunção cortical focal e disfunção extrapiramidal. O envenenamento agudo por monóxido de carbono é sugerido por coloração vermelho-cereja da pele e das membranas mucosas, níveis elevados de carboxi-hemoglobina ou arritmia cardíaca. A TC pode apresentar transparências nos núcleos da base e nos núcleos dentados. O tratamento consiste na administração de oxigênio normal ou hiperbárico.

OCLUSÃO BILATERAL DA ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR

A artéria cerebral posterior supre o lobo temporal medial, o tálamo, a cápsula interna posterior e o córtex



▲ **Figura 5-16** Amnésia retrógrada e anterógrada nos distúrbios de memória pós-traumáticos. O traumatismo craniano pode produzir coma transitório, seguido por um estado confusional, no qual o paciente é incapaz de formar novas memórias. Com a recuperação, essa capacidade é restaurada, mas existe uma amnésia persistente para o período do coma e da confusão (***amnésia anterógrada***) e por um período variável precedendo o trauma (***amnésia retrógrada***); o último déficit pode melhorar com o tempo.

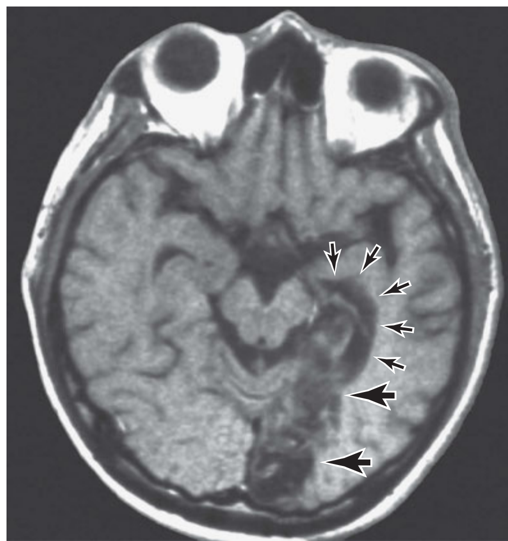
occipital (**Figura 5-17**). Isquemia ou infarto nesse território, especialmente quando bilateral, pode produzir uma síndrome amnésica transitória ou permanente. Êmbolos no sistema vertebrobasilar (Capítulo 13) são causas frequentes de tais distúrbios.

A síndrome amnésica geralmente está associada com hemianopsia unilateral ou bilateral e, algumas vezes, com agnosia visual, alexia sem agrafia, anomia, distúrbios sensoriais ou sinais de disfunção do mesencéfalo superior (em especial comprometimento do reflexo pupilar à luz). A memória recente tende a estar seletivamente comprometida, com preservação relativa da memória e do registro remoto.

A TC apresenta luminescências, que podem ou não ser realçadas pelo uso de material de contraste, em qualquer uma das regiões previamente mencionadas. A avaliação e o tratamento são descritos no Capítulo 13.

AMNÉSIA GLOBAL TRANSITÓRIA

A amnésia global transitória é uma síndrome de perda aguda da memória, que tende a ocorrer em pacientes de meia-idade ou mais idosos. Isquemia cerebral transitória, depressão disseminada (ondas de atividade elétrica cerebral reduzida no córtex cerebral) e estresse físico ou emocional foram sugeridos como causa. O distúrbio é recorrente em menos de 10% dos pacientes.



▲ **Figura 5-17** RM ponderada em T1 em um paciente com uma oclusão antiga da artéria cerebral posterior, mostrando perda tecidual no lobo temporal medial (***setas pequenas***) e occipital (***setas grandes***), e dilatação associada dos cornos temporal e occipital do ventrículo lateral. (Cortesia de A. Gean.)

A amnésia global transitória afeta a memória de curto prazo e dura até 24 horas (em geral, 6 a 10 horas). Os pacientes parecem agitados e perplexos, e podem perguntar repetidamente sobre sua localização, a hora e a natureza daquilo que estão sentindo. Seu conhecimento sobre a identidade pessoal está preservado, assim como as memórias remota e de registro. Novas memórias, no entanto, não podem ser formadas, o que é demonstrado pelas perguntas repetidas do paciente. Pode haver uma amnésia retrógrada para um período variável precedendo o episódio, mas esse período fica mais curto assim que o episódio se resolve. Sintomas associados podem incluir cefaleia, náusea e tontura.

A preocupação evidente do paciente com sua situação diferencia a amnésia global transitória das outras síndromes amnésicas com base orgânica, podendo dar origem a suspeitas de que a amnésia é psicogênica. RM de alta definição pode mostrar sinais de anormalidades afetando o campo CA1 do hipocampo.

BLACKOUTS ALCOÓLICOS

O consumo de grandes quantidades de etanol por curto prazo por indivíduos alcoolistas ou não alcoolistas pode levar a "*blackouts*" – episódios amnésicos transitórios que não são causados por confusão global, convulsões, traumatismo craniano ou síndrome de Wernicke-Korsakoff. Esses episódios se caracterizam por uma incapacidade de formar novas memórias, sem comprometimento da memória de longo prazo ou da memória imediata. Embora a causa seja desconhecida, os *blackouts* alcoólicos podem resultar de uma depressão da neurotransmissão sináptica (especialmente mediada pela serotonina ou pelo glutamato), induzida pelo etanol. O distúrbio é autolimitado e não requer tratamento específico, porém uma redução da ingestão de etanol deve ser aconselhada e tiamina deve ser administrada para tratar uma possível encefalopatia de Wernicke (Capítulo 4).

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

A encefalopatia de Wernicke é causada por uma deficiência de tiamina e, classicamente, leva a um estado confusional agudo, ataxia e oftalmoplegia. No entanto, a amnésia pode ser o principal ou único distúrbio cognitivo, em especial depois do início do tratamento com tiamina e quando as outras anormalidades cognitivas melhoram. Como os pacientes com encefalopatia de Wernicke costumam apresentar confusão global em vez de amnésia isolada, o distúrbio é discutido com mais detalhes no Capítulo 4.

AMNÉSIA DISSOCIATIVA (PSICOGÊNICA)

A amnésia pode ser uma manifestação de um distúrbio dissociativo ou de simulação. Em tais pacientes, com frequência, pode ser identificada uma história psiquiátrica prévia, sintomas psiquiátricos adicionais ou estresse emocional precipitante. A amnésia dissociativa se caracteriza por uma perda isolada e desproporcional de memórias traumáticas ou pessoais estressantes. A amnésia dissociativa normalmente está localizada no período imediatamente posterior a uma experiência traumática ou seletiva para alguns eventos, mas não para outros durante determinado período. Padrões menos frequentes incluem amnésia sistematizada restrita a certas categorias de informação, amnésia contínua para eventos ocorridos em algum tempo no passado até o presente, e amnésia generalizada. Em alguns casos, os pacientes podem ser incapazes de lembrar seu próprio nome, um achado totalmente raro na amnésia orgânica. A despeito de tal orientação em relação à pessoa, a orientação no tempo e no espaço pode estar preservada. Além disso, memórias recentes podem estar menos afetadas do que memórias remotas, o reverso do padrão normalmente observado na amnésia decorrente de doença orgânica. O exame sob hipnose ou após a administração de amobarbital sódico pode ser útil para estabelecer que a amnésia é de origem psicogênica.

AMNÉSIA CRÔNICA

SÍNDROME AMNÉSICA ALCOÓLICA DE KORSAKOFF

Acredita-se que a síndrome amnésica alcoólica de Korsakoff, que ocorre no alcoolismo crônico e em outros estados de má nutrição, deva ser causada pela deficiência de tiamina. Esse distúrbio costuma ser precedido por um ou mais episódios de encefalopatia de Wernicke, mas esse tipo de história pode faltar. O distúrbio de memória pode estar relacionado com degeneração bilateral dos núcleos talâmicos dorsomediais.

Uma síndrome amnésica de gravidade variável se segue a encefalopatia de Wernicke em cerca de três quartos dos casos e costuma estar associada com polineuropatia e outros sintomas, como nistagmo ou marcha atáxica. O defeito essencial é uma incapacidade de formar novas memórias, resultando em comprometimento significativo da memória de curto prazo. A memória de longo prazo com frequência também está afetada, embora em menor extensão. O registro está intacto. Os pacientes normalmente são apáticos e não têm discernimento de seu distúrbio, são capazes de tentar tranquilizar o médico de que não existe comprometimento e tentam explicar sua incapacidade evidente de memória. A **confabulação** é uma característica frequente, mas não invariável.

A síndrome de Korsakoff pode ser evitada ou sua gravidade diminuída por administração imediata de tiamina a pacientes com encefalopatia de Wernicke. Pacientes com síndrome de Korsakoff estabelecida também devem receber tiamina para prevenir a progressão de déficits, embora déficits existentes provavelmente não possam ser revertidos.

AMNÉSIA PÓS-ENCEFALÍTICA

Pacientes que se recuperam de encefalite viral aguda (Capítulo 4), particularmente, as causadas pelo **vírus herpes simples**, podem persistir com uma síndrome amnésica permanente e estática. A síndrome é similar àquela produzida pelo alcoolismo crônico, na qual a característica mais marcante é a incapacidade de formar novas memórias. As memórias remotas são afetadas em menor extensão que as memórias recentes; o registro está intacto. Confabulação pode ocorrer. Frequentemente, existe amnésia total para o período da encefalite aguda.

Os pacientes podem apresentar outros sintomas de doença do sistema límbico. Esses sintomas incluem docilidade, indiferença, humor e afeto reduzidos, jocosidade inadequada e alusões sexuais, hiperfagia, impotência, atividade motora estereotipada e repetitiva, e ausência de atividade orientada por uma meta. Podem ocorrer crises parciais complexas com ou sem generalização secundária.

TUMOR CEREBRAL

O tumor cerebral é uma causa rara de síndrome amnésica. Os tumores que podem se apresentar dessa maneira incluem aqueles localizados no terceiro ventrículo ou que comprimem seu soalho ou parede a partir de fora. A síndrome amnésica lembra fortemente a síndrome de Korsakoff e pode estar acompanhada de letargia, cefaleia, distúrbios endócrinos, déficits de campo visual ou papiledema. Irradiação craniana ou quimioterapia também podem comprometer a memória pela inibição da neurogênese no hipocampo.

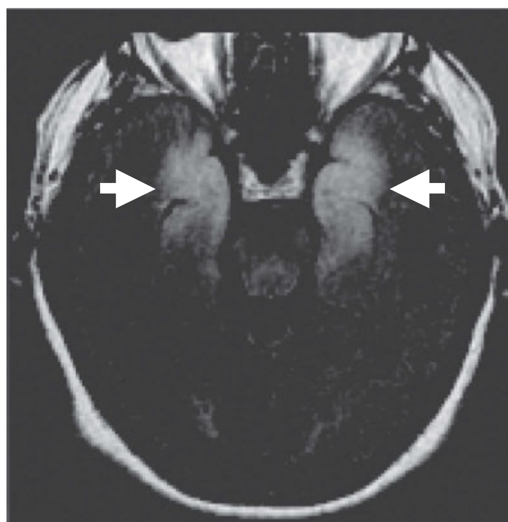
O diagnóstico de tumor cerebral é feito por TC ou RM. O tratamento consiste em cirurgia, irradiação ou ambos, dependendo do tipo de tumor e de sua localização.

ENCEFALITE LÍMBICA PARANEOPLÁSICA

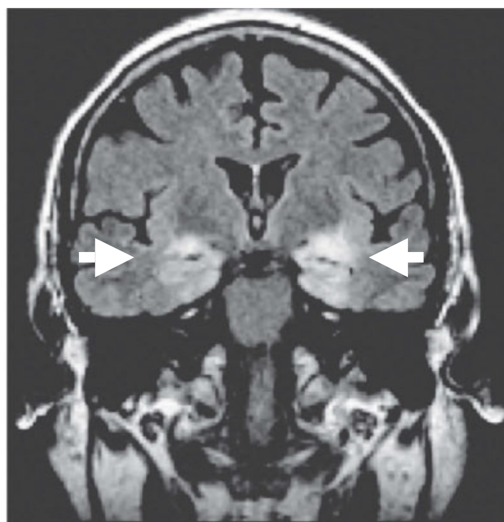
Um distúrbio inflamatório e degenerativo das regiões da substância cinzenta do SNC pode ocorrer como um efeito remoto de câncer sistêmico. Quando as estruturas límbicas são primariamente afetadas, uma síndrome amnésica é a característica clínica mais evidente. Acredita-se que o distúrbio tenha uma origem autoimune porque, como em outras síndromes neurológicas paraneoplásicas, podem ser detectados autoanticorpos antineuronais.

A encefalite límbica paraneoplásica está mais frequentemente associada com câncer de pequenas células do pulmão, e os sintomas costumam preceder o diagnóstico do câncer subjacente. Os achados histopatológicos incluem perda neuronal, gliose reativa, proliferação microglial e infiltração linfocítica perivascular. A substância cinzenta do hipocampo, o cíngulo, o córtex piriforme, os lobos frontais inferiores, a ínsula e a amígdala estão caracteristicamente afetados. Os sintomas se desenvolvem durante várias semanas. O distúrbio é caracterizado pelo comprometimento profundo da memória recente, correspondendo à incapacidade de aprender novo material. A memória remota é menos afetada, e o registro não está comprometido; em alguns casos, ocorre confabulação. Distúrbios do humor, delírios, alucinações, distúrbios do sono, crises convulsivas parciais complexas ou generalizadas podem se desenvolver, assim como demência. Dependendo da extensão do envolvimento das regiões de massa cinzenta fora do sistema límbico, podem ocorrer distúrbios cerebelares, piramidais, bulbares e de nervos periféricos.

O LCS também pode demonstrar uma pleocitose mononuclear modesta e proteína discretamente aumentada. Lentificação difusa ou ondas lentas e pontas bitemporais, algumas vezes, são observadas no EEG. Uma RM pode revelar sinais de intensidade anormal nos lobos temporais médios (**Figura 5-18**). A maioria dos pacientes apresenta aumento de proteína no LCS e pleocitose mononuclear. Anticorpos anti-Hu são mais comuns e geralmente estão associados com câncer pulmonar de pequenas células, mas uma ampla variação de autoanticorpos e processos malignos subjacentes são relatados. A síndrome amnésica paraneoplásica pode ser estática, progressiva ou remitente. Excluir outros distúrbios, especialmente os tratáveis (p. ex., encefalite por vírus herpes simples), é muito importante. A síndrome de Korsakoff, causada pela deficiência de tiamina, também deve ser considerada, pois os pacientes com câncer são suscetíveis a deficiências nutricionais, e a administração de tiamina pode evitar o agravamento desses sintomas. O tratamento da encefalite límbica paraneoplásica inclui a administração de corticosteroides e um tratamento dirigido aos processos neoplásicos associados.



A



B

▲ **Figura 5-18** Sequência FLAIR de RM com incidência axial (**A**) e coronal (**B**) na encefalite límbica, mostrando sinal aumentado (***setas brancas***) nos lobos temporais mediais.

REFERÊNCIAS

Demência (geral)

Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:301-307.

Dickson DW. Neuropathology of non-Alzheimer degenerative disorders. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:1-23.

Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2010;155-159.

Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology.* 2010;75:1249-1255.

Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008;64:97-108.

Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 2010;33:317-325.

Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol.* 2008;65:1502-1508.

Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med.*2008;14:504-506.

Li J, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med.* 2008;14: 501-503.

Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009;361:1529-1528.

Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. The many faces of tau. *Neuron.* 2011;70:410-426.

Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011;364:2227-2234.

Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: Testing the amyloid hypothesis *in vivo. Behav Neurol.* 2009;21:117-128.

Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med.* 2009;360:2302-2309.

van der Flier WM, Scheltens P. Use of laboratory and imaging investigations in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(Suppl V):v45-v52.

Doença de Alzheimer

Anonymous. Drugs for cognitive loss and dementia. *Treat Guide Med Lett.* 2010;8:19-24.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377:1019-1031.

Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet.* 2010;19:R4-R11.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:131-144.

Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? *Acta Neuropathol.* 2011;121:589-595.

Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the *APOE* ε4 effect. *N Engl J Med.* 2009;361:255-263.

Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Int Med.* 2010;153:176-181.

De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view in the disease process. *Physiol Rev.* 2010;90:465-494.

Dolan D, Troncoso J, Resnick SM, Crain BJ, Zonderman AB, O'Brien RJ. Age, Alzheimer's disease and dementia in the Baltimore longitudinal study of ageing. *Brain.* 2010;133:2225-2231.

Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:5-36.

Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci.* 2011;34: 430-442.

Green RC, Roberts JS, Cupples LA, et al. Disclosure of *APOE* genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:245-254.

Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science Transl Med.* 2011;3:77sr1.

Ittner LM, Gotz J. Amyloid-β and tau—a toxic *pas de deux* in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:67-72.

Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev.* 2008;30:15-34.

Nelson PT, Head E, Schmitt FA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121:571-587.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:329-344.

Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol.* 2009;21:117-128.

Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:49-58.

Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol.* 2009; 66:992-997.

Smith EE, Greenberg SM. β-Amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke.* 2009;40:2601-2606.

Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist.* 2009;15:80-86.

Demência frontotemporal

Arvanitakis Z. Update on frontotemporal dementia. *Neurologist.* 2010;16:16-22.

Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol.* 2008;64:4-14.

Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff NP, Freedman M. Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:19-29.
Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs.* 2010;24:375-398.
Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:476-486.
Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, et al. The most common type of FTLD-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the *FUS* gene. *Acta Neuropathol.* 2011;122:99-110.
Van der Zee J, Sleegers K, Van Broeckhoven C. The Alzheimer-frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Neurology.* 2008;71:1191-1197.
Yu C-E, Bird TD, Bekris LM, et al. The spectrum of mutations in progranulin. A collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol.* 2010;67:161-170.

Doença com corpúsculos de Lewy

Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:307-315.
Kovari E, Horvath J, Bouras C. Neuropathology of Lewy body disorders. *Brain Res Bull.* 2009;80:203-210.
Sonnen JA, Postupna N, Larson EB, et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathol.* 2010;20:654-659.

Degeneração corticobasal

Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010; 133:2045-2057.
Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl 3):S336-S340.

Doença de Huntington

Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:40.

Paralisia supranuclear progressiva

Lubarsky M, Juncos JL. Progressive supranuclear palsy: a current review. *Neurologist.* 2008;14:79-88.
Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010;133:1578-1590.

Doença priônica

Brown K, Mastrianni JK. The prion diseases. *J Geriat Psychiatr Neurol.* 2010;23:277-298.
Colby DW, Prusiner SB. Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a006833.

Demência vascular

Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, O'Brien RJ. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol.* 2010;68:231-240.
Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia"—a critical update. *J Neurol Sci.* 2008;270:1-12.
Lee JH, Kim SH, Kim GH, et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using ^{11}C-Pittsburgh compound B. *Neurology.* 2011;77:18-25.
Nagata K, Saito H, Ueno T, et al. Clinical diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2007;257:44-48.
Schneck MJ. Vascular dementia. *Top Stroke Rehabil.* 2008;15:22-26.
Strozyk D, Dickson DW, Lipton RB, et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol Aging.* 2010;31:1710-1720.
Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. *Neurosci Res.* 2011; 71:193-199.

Hidrocefalia de pressão normal

Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8:371-376.

Tumor cerebral

Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol.* 2011;38:431-438.

Encefalopatia traumática crônica

McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68:709-735.

Infecção

Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol.* 2011;258:1920-1928.
Luo W, Ouyang Z, Xu H, Chen J, Ding M, Zhang B. The clinical analysis of general paresis with 5 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:490-493.
Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol.* 2011;70:305-322.
McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders mind the gap. *Ann Neurol.* 2010;67:699-714.

Distúrbios metabólicos

Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83:1425-1430.
Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47:2089-2111.

Pseudodemência

Saez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord.* 2007;101:123-129.

Síndrome amnésica e da memória (geral)

Blundon JA, Zakharenko SS. Dissecting the components of long-term potentiation. *Neuroscientist.* 2008;14:598-608.

Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:86-104.

Morgado-Bernal I. Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. *Neuroscience.* 2011;176:12-19.

Mozzachiodi R, Byrne JH. More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory. *Trends Neurosci.* 2010;33:17-26.

Peng S, Zhang Y, Zhang J, Wang H, Ren B. Glutamate receptors and signal transduction in learning and memory. *Mol Biol Rep.* 2011;38:453-460.

Perouansky M, Pearce RA. How we recall (or don't): the hippocampal memory machine and anesthetic amnesia. *Can J Anesth.* 2011;58:157-166.

Hipoxia ou isquemia

Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360:1217-1225.

Oclusão bilateral da artéria cerebral posterior

Szabo K, Förster A, Jäger T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke.* 2009;40:2042-2045.

Amnésia global transitória

Bartsch T, Schönfeld R, Müller FJ, et al. Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science.* 2010;328:1412-1415.

Blackouts *alcoólicos*

Lee H, Roh S, Kim DJ. Alcohol-induced blackout. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6:2783-2792.

Encefalopatia de Wernicke

Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010; 17:1408-1418.

Amnésia dissociativa (psicogênica)

Schmidtke K, Pohlmann S, Metternich B. The syndrome of functional memory disorder: definition, etiology, and natural course. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16:981-988.

Síndrome amnésica alcoólica de Korsakoff

Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol.* 2009;44:148-154.

Amnésia pós-encefalítica

Grydeland H, Walhovd KB, Westlye LT, et al. Amnesia following herpes simplex encephalitis: diffusion-tensor imaging uncovers reduced integrity of normal-appearing white matter. *Radiology.* 2010;257:774-781.

Tumor cerebral

Monje ML, Vogel H, Masek M, Ligon KL, Fisher PG, Palmer TD, et al. Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol.* 2007;62:515-520.

Encefalite límbica paraneoplásica

Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Psychosomatics.* 2009;50:108-113.

Cefaleia e dor facial

6

A cefaleia ocorre em todos os grupos etários e é responsável por 1 a 2% das avaliações em serviços de emergência e por até 4% das visitas a consultórios médicos; as causas são inúmeras (**Tabela 6-1**). Embora na maioria das vezes seja uma condição benigna (principalmente quando crônica e recorrente), a cefaleia de início recente pode ser a primeira ou principal manifestação de doença sistêmica ou intracraniana

Tabela 6-1 Causas de cefaleia e dor facial

Início agudo
Causas comuns
Hemorragia subaracnóidea
Outras doenças cerebrovasculares
Meningite ou encefalite
Distúrbios oftálmicos (glaucoma, irite aguda)
Causas menos comuns
Convulsões
Punção lombar
Encefalopatia hipertensiva
Coito
Início subagudo
Arterite (temporal) de células gigantes
Massa intracraniana (tumor, hematoma subdural, abscesso)
Pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana benigna)
Neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*)
Neuralgia glossofaríngea
Neuralgia pós-herpética
Dor facial idiopática persistente
Crônicas
Enxaqueca
Uso excessivo de medicação
Cefaleia em salvas
Cefaleia temporal
Dor do picador de gelo
Doença da coluna cervical
Sinusite
Doença dentária

grave e, portanto, requer uma avaliação minuciosa e sistemática.

Um diagnóstico etiológico de cefaleia se baseia na compreensão da fisiopatologia da dor de cabeça; na obtenção de uma história, com caracterização da dor como aguda, subaguda ou crônica; na realização de um exame físico cuidadoso e na formulação de um diagnóstico diferencial.

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

FISIOPATOLOGIA DA CEFALEIA E DA DOR FACIAL

ESTRUTURAS SENSÍVEIS À DOR

A cefaleia é causada por tração, deslocamento, inflamação, espasmos vasculares ou distensão de estruturas sensíveis à dor na cabeça ou no pescoço. O envolvimento isolado da parte óssea, da maior parte da dura ou da maioria das regiões do parênquima não produz dor.

A. Estruturas sensíveis à dor dentro da calota craniana

Estas estruturas incluem os seios venosos (p. ex., o seio sagital), as artérias meníngeas anterior e média, a dura junto à base do crânio, os nervos trigêmeo (V), glossofaríngeo (IX) e vago (X), as porções proximais da artéria carótida interna e seus ramos próximos ao círculo de Willis, a substância cinzenta periaquedutal no tronco cerebral e os núcleos sensoriais do tálamo.

B. Estruturas extracranianas sensíveis à dor

Estas estruturas incluem o periósteo do crânio; a pele; os tecidos, os músculos e as artérias subcutâneos; os músculos do pescoço; o segundo (C2) e o terceiro (C3) nervos cervicais; os olhos, as orelhas, os dentes, os seios paranasais e a orofaringe, além das membranas mucosas da cavidade nasal.

IRRADIAÇÃO OU PROJEÇÃO DA DOR

A. O **nervo trigêmeo** (**V**) carrega a sensibilidade de estruturas intracranianas da fossa anterior e média do crânio (acima do tentório cerebelar). Lesões intracranianas discretas, nessas localizações, podem produzir dor que se irradia na distribuição do nervo trigêmeo (**Figura 6-1**).

B. Os **nervos glossofaríngeo** (**IX**) e **vago** (**X**) transmitem a sensibilidade de parte da fossa posterior; a dor originada dessa área também pode ser referida à orelha ou à garganta, como na neuralgia glossofaríngea.

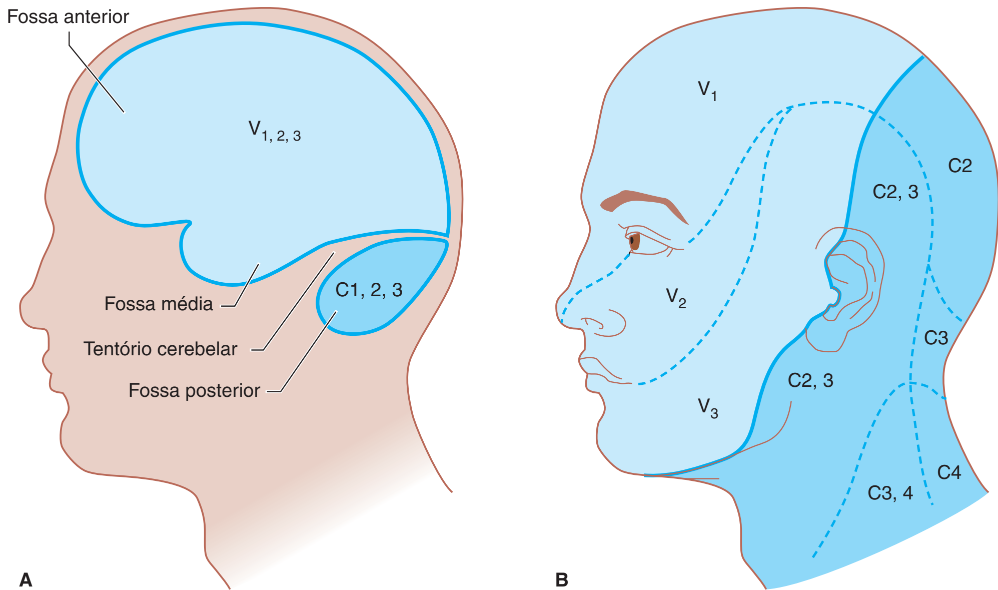
C. Os **nervos cervicais superiores** (**C2-C3**) transmitem estímulos de estruturas infratentoriais e cervicais, por isso a dor de lesões na fossa posterior frequentemente se projeta para o segundo e o terceiro dermátomo cervical (Figura 6-1).

HISTÓRIA

CLASSIFICAÇÃO E ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A. Cefaleia aguda e dor facial

Cefaleias de início recente ou claramente diferentes de qualquer coisa que o paciente tenha experimentado previamente costumam ser um sintoma de doença grave e requerem avaliação imediata. Início súbito da "pior dor de cabeça que já tive em minha vida" (classicamente decorrente de hemorragia subaracnóidea), cefaleia difusa com rigidez de nuca e febre (meningite) e cefaleia centrada em um dos olhos (glaucoma agudo) são exemplos marcantes. Cefaleias agudas também podem acompanhar processos mais benignos, como infecções virais sistêmicas ou outras doenças febris.



▲ **Figura 6-1** Inervação dos compartimentos intracranianos sensíveis à dor (**A**) e locais extracranianos correspondentes à irradiação da dor (**B**). O nervo trigêmeo (V), principalmente sua divisão oftálmica (V1), inerva a fossa craniana anterior e a fossa craniana média; lesões nessas áreas podem produzir cefaleia frontal. As raízes dos nervos cranianos superiores (principalmente C2) inervam a fossa posterior; lesões nessa localização podem causar cefaleia occipital.

B. Cefaleia subaguda e dor facial

Cefaleias subagudas são aquelas que persistem ou recorrem durante semanas a meses. Tais cefaleias também podem significar graves distúrbios clínicos, especialmente quando a dor é progressiva ou quando ocorre em pacientes mais idosos. Pacientes com cefaleia subaguda devem ser questionados quanto a traumatismo de crânio recente (hematoma subdural ou síndrome pós-concussão), mal-estar, febre ou rigidez de nuca (meningite aguda), anormalidades neurológicas focais ou perda de peso (tumor cerebral primário ou metastático), alterações visuais (arterite de células gigantes, hipertensão intracraniana benigna) ou medicamentos que predispõem à cefaleia (nitratos).

C. Cefaleia crônica e dor facial

Cefaleias que ocorrem durante vários anos (p. ex., enxaqueca ou cefaleias tensionais) em geral têm uma causa benigna, embora cada ataque agudo possa ser profundamente incapacitante. Ao tratar esses pacientes, é importante determinar se a cefaleia atual é similar àquelas sofridas previamente ou se é nova – e, assim, representa um processo diferente.

FATORES PRECIPITANTES

Fatores precipitantes podem indicar a causa da cefaleia. Tais fatores incluem cirurgia oftálmica ou dentária recente; exacerbação aguda de sinusite crônica ou febre do feno; infecção viral sistêmica; tensão psicológica, estresse emocional ou fadiga; menstruação; fome; consumo de sorvete ou alimentos contendo nitritos (cachorro-quente, salame, presunto e a maioria dos embutidos ou salsichas), feniletilamina (chocolate) ou tiramina (queijo *cheddar*), e exposição a luzes brilhantes. A precipitação da cefaleia pelo álcool é especialmente típica da cefaleia em salvas. A mastigação e o ato de comer comumente desencadeiam dor associada com neuralgia glossofaríngea, *tic douloureuse*, claudicação mandibular associada com arterite de células gigantes ou disfunção temporomandibular. Agentes contraceptivos orais e nitratos podem precipitar ou exacerbar a enxaqueca. A cefaleia também pode ser provocada pela tosse, especialmente em pacientes com lesões estruturais da fossa posterior.

SINTOMAS PRODRÔMICOS (AURAS)

Sintomas prodrômicos ou **auras**, como escotomas cintilantes ou outras alterações visuais, frequentemente, ocorrem com enxaqueca; também podem ocorrer em pacientes com distúrbios convulsivos e cefaleias pós-ictais.

CARACTERÍSTICAS DA DOR

Cefaleia ou dor facial pode ser descrita de várias maneiras. Dor **pulsátil ou latejante** com frequência é atribuída à enxaqueca, mas é igualmente comum em

pacientes com cefaleia tensional. Uma sensação **de aperto ou pressão** também é comumente observada na cefaleia tensional. A dor produzida por lesões intracranianas de massa costuma ser **surda e constante**. Dor **aguda e lancinante** (em facadas) sugere uma causa neurítica, como a neuralgia do trigêmeo. A dor do picador de gelo pode ser descrita por pacientes com enxaqueca, cefaleia em salvas ou arterite de células gigantes.

Cefaleias com praticamente quaisquer características podem ocorrer em pacientes com enxaqueca ou tumores cerebrais; portanto, o caráter da dor, isoladamente, não fornece uma pista etiológica confiável.

LOCALIZAÇÃO DA DOR

A. Cefaleia **unilateral** é uma característica invariável de cefaleia em salvas e ocorre na maioria das crises de enxaqueca; a maior parte dos pacientes com cefaleia tensional refere dor bilateral.

B. Dor **ocular** ou **retro-orbitária** sugere um distúrbio oftálmico primário, como irite aguda ou glaucoma, doença do nervo óptico (II) (p. ex., neurite óptica) ou inflamação retro-orbital (p. ex., síndrome de Tolosa-Hunt). Ela também é comum na enxaqueca ou cefaleia em salvas.

C. Dor **paranasal** relacionada com um ou vários seios paranasais, frequentemente, associada com sensibilidade sobre o periósteo e a pele sobrejacente, ocorre com infecção sinusal aguda ou obstrução da saída sinusal.

D. Cefaleia **focal** pode resultar de lesões intracranianas de massa, mas mesmo nesses casos ela é substituída por dor bioccipital ou bifrontal quando a pressão intracraniana se torna elevada.

E. **Desconforto em faixa** ou **occipital** está comumente associado com cefaleia tensional. A localização occipital também ocorre na irritação meníngea decorrente de infecção ou hemorragia e com distúrbios articulares, musculares ou dos ligamentos da coluna cervical superior.

F. Dor dentro do território da **primeira divisão** (**V1**) **do nervo trigêmeo**, descrita como em queimação, é uma característica comum da neuralgia pós-herpética.

G. Dor lancinante localizada na **segunda** (**V2**) ou **terceira** (**V3**) **divisão do nervo trigêmeo** (**V**) sugere neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*).

H. A **faringe** e o **meato auditivo externo** são os locais mais frequentes de dor causada pela neuralgia do hipoglosso.

SINTOMAS ASSOCIADOS

Manifestações de doença sistêmica subjacente podem ajudar no diagnóstico etiológico da cefaleia e sempre devem ser pesquisadas.

A. **Perda de peso recente** pode acompanhar câncer, arterite de célula gigante ou depressão.

B. **Febre** ou **calafrios** podem indicar infecção sistêmica ou meningite.

C. **Dispneia** ou outros sintomas de doença cardíaca levantam a possibilidade de endocardite infecciosa subaguda, resultando em abscesso cerebral.

D. **Distúrbios visuais** sugerem um distúrbio ocular (p. ex., glaucoma), enxaqueca ou um processo intracraniano envolvendo o nervo ou o trato óptico, ou as vias visuais centrais.

E. **Náusea** e **vômitos** são comuns na enxaqueca e na cefaleia pós-traumática e também podem ser observados com lesões de massa intracranianas. Alguns pacientes com enxaqueca relatam diarreia ou outros sintomas gastrintestinais acompanhando os ataques.

F. **Fotofobia** pode ser proeminente na enxaqueca, na meningite aguda ou na hemorragia subaracnóidea.

G. **Mialgias** frequentemente acompanham cefaleia tensional, infecções virais sistêmicas e arterite de células gigantes.

H. **Rinorreia ipsilateral** e **lacrimejamento** durante os ataques tipificam a cefaleia em salvas.

I. **Perda transitória da consciência** pode ser observada na enxaqueca (enxaqueca basilar) e na neuralgia glossofaríngea (decorrente de síncope cardíaca; Capítulo 12).

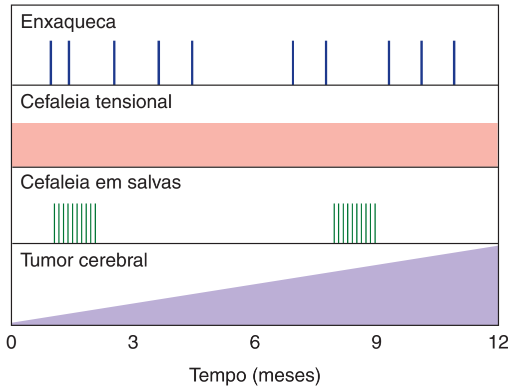
OUTRAS CARACTERÍSTICAS DA CEFALEIA

A. Padrão temporal da cefaleia

Cefaleias decorrentes de lesão de massa comumente são mais intensas ao acordar, assim como as cefaleias sinusais. Cefaleias por lesões de massa, no entanto, aumentam em gravidade com o tempo. Cefaleias em salvas com frequência despertam os pacientes; elas costumam se repetir na mesma hora do dia ou da noite. Cefaleias tensionais podem se desenvolver sempre que ocorrem situações estressantes e, muitas vezes, apresentam intensidade máxima no final de um dia de trabalho. Cefaleias enxaquecosas são episódicas e podem piorar durante o período menstrual (**Figura 6-2**).

B. Condições que aliviam a cefaleia

Cefaleias enxaquecosas costumam ser aliviadas por escuridão, sono, vômito ou pressão sobre a artéria temporal ipsilateral, e sua frequência pode diminuir durante a gravidez. As cefaleias pós-punção lombar e as cefaleias de baixa pressão geralmente são aliviadas quando o paciente se deita, enquanto as cefaleias por lesões de massa intracranianas podem ser menos intensas quando o paciente está em pé.



▲ **Figura 6-2** Os padrões temporais da cefaleia. A cefaleia enxaquecosa é episódica e pode ocorrer em intervalos variados. A cefaleia tensional pode estar presente todos os dias. A cefaleia em salvas ocorre em surtos separados por períodos livres de sintomas. A cefaleia causada pelo tumor cerebral frequentemente aumenta em gravidade com o passar do tempo.

C. Condições que exacerbam a cefaleia

O desconforto exacerbado por rápidas alterações da posição da cabeça ou por eventos que aumentam transitoriamente a pressão intracraniana, como tosse ou espirro, costuma estar associado com uma massa intracraniana, mas também pode ocorrer na enxaqueca. Medo, excitação ou irritação podem precipitar ou piorar a enxaqueca e as cefaleias tensionais. Inclinar o corpo, espirrar ou assoar o nariz caracteristicamente pioram a dor da sinusite. A **cefaleia postural** (máxima quando em posição vertical, mas ausente quando deitado) ocorre com hipotensão do líquido cerebrospinal (LCS) causada por punção lombar, traumatismo craniano ou extravazamento espontâneo de líquido espinal. Flutuações na intensidade e na duração da cefaleia sem qualquer causa óbvia, especialmente quando associadas com flutuações semelhantes do estado mental, são observadas no hematoma subdural.

D. História da cefaleia

As características da cefaleia apresentada devem ser comparadas com aquelas da que ocorreu previamente, pois uma cefaleia com características diferentes requer uma investigação especialmente cuidadosa.

EXAME FÍSICO

Um exame físico geral é obrigatório, pois a cefaleia é um acompanhante não específico de muitos distúrbios sistêmicos. Se possível, o paciente deve ser observado durante um episódio de cefaleia ou dor facial.

SINAIS VITAIS

A. Temperatura

Embora a febre seja sugestiva de síndrome viral, meningite, encefalite ou abscesso cerebral, a cefaleia decorrente dessas causas também pode ocorrer sem febre. Além disso, a cefaleia pode acompanhar muitas infecções sistêmicas.

B. Pulso

Taquicardia pode ocorrer em um paciente tenso, ansioso, com cefaleia tensional ou acompanhando qualquer dor grave. Cefaleia paroxística associada a taquicardia e transpiração é característica de feocromocitoma.

C. Pressão arterial

A hipertensão por si só raramente causa cefaleia, a não ser que a elevação da pressão arterial seja aguda, como no feocromocitoma, ou muito alta, como ocorre em uma encefalopatia hipertensiva precoce. Hipertensão crônica, no entanto, é o principal fator de risco para acidente vascular cerebral, que pode estar associado com cefaleia aguda. Hemorragia subaracnóidea costuma ser seguida de aumento agudo e acentuado da pressão arterial.

D. Respiração

A hipercapnia decorrente de insuficiência respiratória de qualquer causa pode elevar a pressão intracraniana e produzir cefaleia.

EXAME FÍSICO GERAL

A. Perda de peso

Perda de peso ou caquexia em um paciente com cefaleia sugere câncer ou infecção crônica. Polimialgia reumática e arterite de células gigantes também podem estar acompanhadas de perda de peso.

B. Pele

Inflamação local (celulite) da face ou sobreposta ao crânio indica infecção local, que pode ser a fonte de abscesso intracraniano ou trombose de seio venoso. Anormalidades cutâneas em qualquer localização podem sugerir vasculite (incluindo a da meningococcemia), endocardite ou câncer. Os neurofibromas ou as manchas café-com-leite da doença de von Recklinghausen (neurofibromatose) podem estar associados com tumores intracranianos benignos ou malignos, que podem produzir cefaleia. Angiomas cutâneos, algumas vezes, acompanham malformações arteriovenosas (MAVs) do sistema nervoso central, que podem estar associadas com cefaleia crônica – ou cefaleia

aguda, caso sangrem. Herpes-zóster afetando a face e a cabeça envolve, mais frequentemente, o olho e a pele ao redor do tecido periorbital, causando dor facial.

C. Couro cabeludo, face e crânio

Uma sensibilidade aumentada do couro cabeludo é característica de enxaqueca, hematoma subdural, arterite de células gigantes e neuralgia pós-herpética. Nódulos, eritema ou sensibilidade sobre a artéria temporal sugerem arterite de células gigantes. Sensibilidade localizada sobre a artéria temporal também acompanha a enxaqueca aguda. Traumatismo craniano recente ou uma lesão de massa pode causar uma área localizada de sensibilidade. Traumatismo causa equimose característica (Figura 1-4).

Doença de Paget, mieloma ou câncer metastático do crânio podem produzir uma cefaleia desagradável e aborrecedora, associada com sensibilidade craniana. Na doença de Paget, um *shunt* arteriovenoso dentro do osso pode levar a um aquecimento do couro cabeludo.

Distúrbios dos olhos, das orelhas ou dos dentes podem causar cefaleia. A percussão dos dentes pode revelar abscesso periodontal. Sensibilidade dos seios paranasais pode indicar sinusite. Um sopro sobre a órbita ou o crânio pode sugerir MAV, fístula carotídea-cavernosa, aneurisma ou meningioma. Lacerações da língua levantam a possibilidade de cefaleia pós-ictal. Conjuntiva ipsilateral injetada, lacrimejamento, síndrome de Horner (Capítulo 7) e rinorreia ocorrem com a cefaleia em salvas.

A doença da articulação temporomandibular é acompanhada por sensibilidade local e crepitação sobre a articulação.

D. Pescoço

Espasmo de músculo cervical ocorre em cefaleias tensionais e enxaquecosas, traumatismos da coluna cervical, artrite cervical ou meningite. Sopros carotídeos podem estar associados com doença cerebrovascular.

Sinais meníngeos devem ser cuidadosamente pesquisados, em especial quando a cefaleia é de início recente. A irritação meníngea causa **rigidez de nuca** (pescoço), principalmente na direção anteroposterior, enquanto os distúrbios da coluna cervical restringem os movimentos em todas as direções. Desconforto à flexão do quadril e do joelho durante flexão do pescoço (**sinal de Brudzinski**) indica irritação meníngea (Figura 1-5). Sinais meníngeos podem estar ausentes ou ser difíceis de demonstrar nos estágios iniciais da meningite subaguda (p. ex., tuberculosa), nas primeiras horas após hemorragia subaracnóidea e em pacientes comatosos.

E. Coração e pulmões

Um abscesso cerebral pode estar associado com doença cardíaca congênita, evidenciada por sopro cardíaco ou cianose. Abscessos pulmonares também podem ser a fonte de abscesso cerebral.

EXAME NEUROLÓGICO

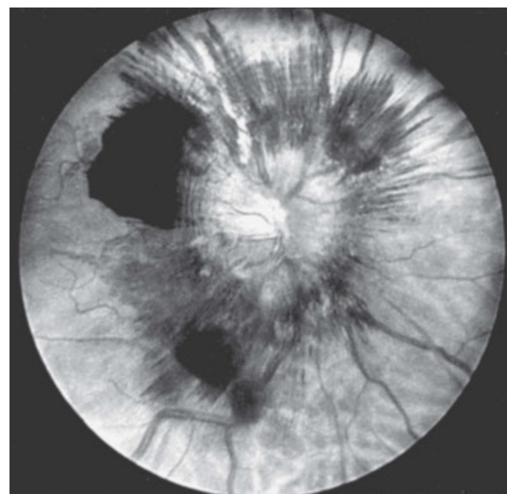
A. Exame do estado mental

Durante o exame do estado mental, pacientes com cefaleia aguda podem estar confusos, como se observa comumente na hemorragia subaracnóidea e na meningite. Cefaleia com demência pode ser indicativa de tumor intracraniano, principalmente no lobo frontal ou infiltrando através do corpo caloso.

B. Exame dos nervos cranianos

Anormalidades dos nervos cranianos sugerem e localizam um tumor intracraniano ou outra lesão de massa. **Papiledema**, a principal característica de hipertensão intracraniana, pode ser observado em lesões intracranianas, fístula carotídea-cavernosa, pseudotumor cerebral ou encefalopatia hipertensiva. Hemorragias retinianas superficiais (hemorragias sub-hialoides) são características de hemorragia subaracnóidea em adultos (**Figura 6-3**). Retinopatia isquêmica pode ser encontrada em pacientes com vasculite.

Paralisia progressiva de nervo oculomotor (III), especialmente quando causa dilatação pupilar, pode ser um sinal de apresentação de aneurisma expansivo da comunicante posterior; como alternativa, pode refletir aumento da pressão intracraniana e herniação cerebral incipiente. Redução da reatividade pupilar à luz ocorre na neurite óptica. Paralisias de músculos



▲ **Figura 6-3** Hemorragias intrarretinianas peripapilares (***em faixas***) e pré-retinianas ou sub-hialoides (***globulares***), associadas com um aumento súbito da pressão intracraniana causado por ruptura de aneurisma. (Cortesia de W. F. Hoyt.)

extraoculares ocorrem na síndrome de Tolosa-Hunt (Capítulo 7). Proptose sugere uma lesão em massa orbital ou fístula artéria carótida- seio cavernoso.

Redução da sensibilidade no local da dor facial – mais comumente na primeira (V1) divisão do trigêmeo (V) – é encontrada na neuralgia pós-herpética. Áreas desencadeantes na face e na faringe sugerem neuralgia do trigêmeo e do glossofaríngeo, respectivamente.

C. Exame motor

Função motora assimétrica ou ataxia da marcha em um paciente com história de cefaleia subaguda requer avaliação completa para excluir lesões de massa intracranianas.

D. Exame sensorial

Comprometimento sensorial focal ou segmentar, ou redução da sensibilidade corneana (reflexo corneano) são fortes evidências contra uma causa benigna da dor.

CEFALEIA AGUDA

Em uma cefaleia recente, o início súbito pode ser um sintoma de doença intracraniana ou sistêmica grave; ela deve ser investigada imediata e completamente.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

Hemorragia subaracnóidea (sangramento para dentro do espaço subaracnoide) espontânea (não traumática) geralmente é o resultado de um aneurisma roto de artéria cerebral ou uma MAV.

A ruptura de um **aneurisma sacular** é responsável por 75% dos casos de hemorragia subaracnóidea, com uma incidência anual de 6 em 100.000. A maioria se origina esporadicamente, mas, como alguns casos são familiares, todos os membros devem ser examinados nas famílias com duas ou mais pessoas afetadas. Os padrões de hereditariedade podem ser autossômicos e recessivos.

A ruptura ocorre com mais frequência durante a quinta e a sexta décadas de vida, com uma distribuição igual entre os sexos. O risco de ruptura de um aneurisma intracraniano varia com a idade do paciente e o local e o tamanho do aneurisma; cerca de 5% dos indivíduos submetidos à necropsia têm aneurismas cerebrais, e a maioria nunca apresentou sintomas. A hipertensão não demonstrou conclusivamente predispor à formação de aneurismas, mas a elevação aguda da pressão arterial (p. ex., durante o orgasmo) pode ser responsável pela ruptura.

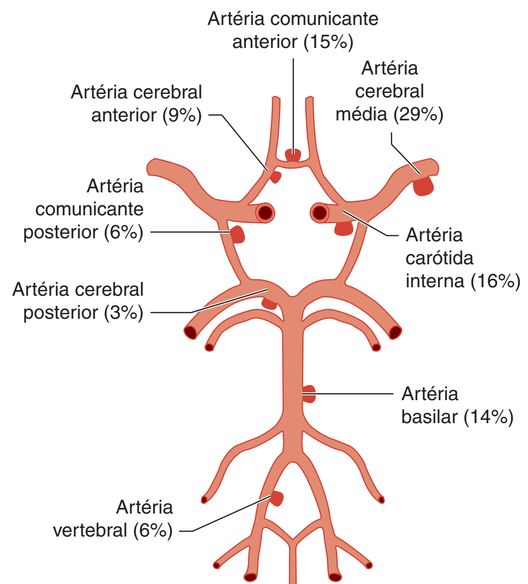
Aneurismas fusiformes resultam de dilatação circunferencial de um tronco de artéria cerebral. Diferentes dos aneurismas saculares, estes parecem ser causados por aterosclerose ou dissecção, afetando preferencialmente o sistema vertebrobasilar, podendo apresentar sintomas de isquemia ou efeito de massa, além da ruptura.

MAVs intracranianas, uma causa menos frequente de hemorragia subaracnóidea (10%), ocorrem com uma frequência duas vezes maior em homens que em mulheres e geralmente sangram na segunda à quarta década de vida, embora uma incidência significativa se estenda até a sexta década de vida. Sangue no espaço subaracnoide também pode resultar de hemorragia intracerebral, acidente vascular embólico e traumatismo.

PATOLOGIA

Aneurismas das artérias cerebrais geralmente são congênitos e resultam de fraqueza da parede vascular durante o desenvolvimento, em especial em locais de ramificação. Eles se originam normalmente de artérias intracranianas ao redor do círculo de Willis, junto à base do crânio (**Figura 6-4**), e são múltiplos em cerca de 20% dos casos. Outras anormalidades congênitas, como doença de rins policísticos ou coarctação da aorta, podem estar associadas com aneurismas saculares.

Ocasionalmente, infecções sistêmicas como a endocardite infecciosa se disseminam para uma artéria cerebral, causando a formação do aneurisma; tais **aneurismas micóticos** são responsáveis por 2 a 3% das rupturas aneurismáticas. Aneurismas micóticos em geral situam-se mais distais ao longo do trajeto das artérias cerebrais, diferentes dos aneurismas saculares.



▲ **Figura 6-4** Distribuição de frequência dos aneurismas intracranianos.

As MAVs consistem em comunicações vasculares anormais, que permitem que o sangue arterial entre no sistema venoso sem passar por um leito capilar. Elas são mais comuns na distribuição da artéria cerebral média.

FISIOPATOLOGIA

A ruptura de uma artéria intracraniana eleva a pressão intracraniana e distorce as estruturas sensíveis à dor, produzindo cefaleia. A pressão intracraniana pode alcançar a pressão de perfusão sistêmica e diminuir agudamente o fluxo sanguíneo cerebral; junto com o efeito concussivo da ruptura, acredita-se que isso seja a causa da perda de consciência que ocorre inicialmente em cerca de 50% dos pacientes. A rápida elevação da pressão intracraniana também pode produzir hemorragias retinianas sub-hialoides (Figura 6-3).

ACHADOS CLÍNICOS

A. Sinais e sintomas

A clássica (mas não invariável) apresentação de uma hemorragia subaracnóidea é o início súbito de uma cefaleia generalizada grave e incomum, com frequência descrita como a pior cefaleia que o paciente já tenha apresentado. A ausência de cefaleia praticamente impede o diagnóstico, e um terço dos pacientes apresenta somente cefaleia. Nos restantes, a perda da consciência é frequente no início do quadro, assim como vômitos e rigidez de nuca. Os sintomas podem iniciar a qualquer hora do dia e durante repouso ou exercício.

A característica mais significativa da cefaleia é o fato de ser recente. Uma cefaleia mais leve, mas de outro modo similar (**cefaleia sentinela**), pode ter ocorrido nas semanas que antecederam o evento agudo e, provavelmente, resultou de pequenas hemorragias prodrômicas ou estiramento aneurismático.

A cefaleia nem sempre é grave, especialmente se a hemorragia é oriunda de uma MAV rota em vez de um aneurisma. Embora a duração da hemorragia seja breve, a intensidade da cefaleia pode permanecer inalterada por vários dias e desaparecer só lentamente ao longo de cerca de duas semanas. A recorrência da cefaleia costuma significar **ressangramento**.

A pressão arterial com frequência aumenta precipitadamente como um resultado da hemorragia. Irritação meníngea pode induzir aumentos da temperatura de até 39°C durante as duas primeiras semanas. Frequentemente, existe confusão, estupor ou coma. Rigidez de nuca e outras evidências de irritação meníngea (Figura 1-5) são comuns, mas podem não ocorrer por várias horas após o início da cefaleia. Hemorragias globulares pré-retinianas (encontradas em 20% dos casos; Figura 6-3) são mais sugestivas do diagnóstico.

Com a ruptura do aneurisma, o sangramento ocorre principalmente no espaço subaracnoide e menos no parênquima cerebral. Portanto, sinais neurológicos focais proeminentes são incomuns e, mesmo quando presentes, podem não estar relacionados ao local do aneurisma. Uma exceção é a paralisia do nervo oculomotor (III) decorrente de compressão do nervo ipsilateral por um aneurisma de artéria comunicante posterior. Respostas extensoras plantares e paralisia do nervo abducente (VI) são sinais não localizadores frequentes de aumento da pressão intracraniana.

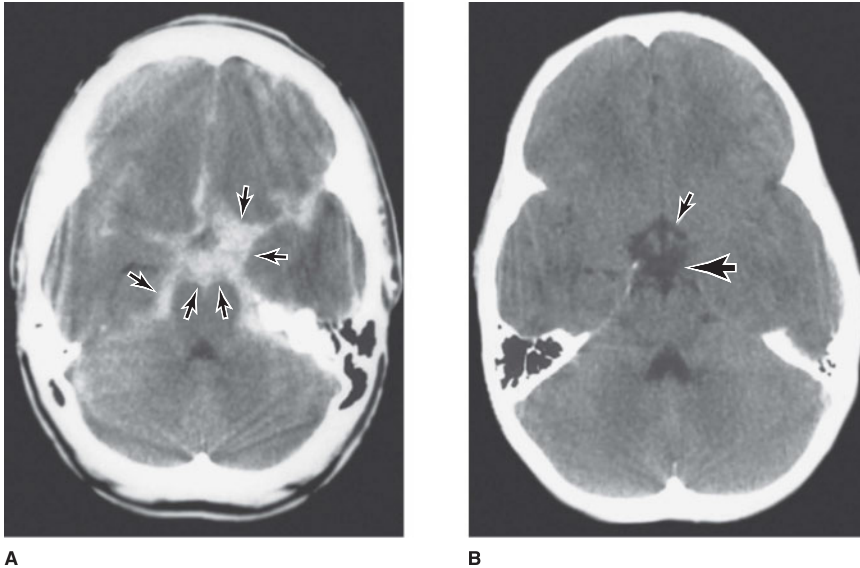
MAVs rotas tendem a ocorrem dentro do tecido cerebral e podem produzir sinais neurológicos focais, como hemiparesia, afasia ou defeitos de campo visual.

B. Achados laboratoriais

Pacientes apresentando hemorragia subaracnóidea são inicialmente investigados por meio de tomografia computadorizada (TC) (**Figura 6-5**), que confirma a hemorragia em > 90% dos pacientes com ruptura aneurismática e pode ajudar a identificar uma fonte focal. O exame é mais sensível no dia em que ocorreu o sangramento e em pacientes com alteração da consciência. Complicações, incluindo extensão intracerebral ou intraventricular do sangramento, hidrocefalia e infarto, também podem ser identificadas. Aneurismas, por si só, podem não ser evidentes na TC, mas a maioria das MAVs pode ser observada após administração do material de contraste. A ressonância magnética (RM) é especialmente útil para a detecção de pequenas MAVs no tronco cerebral, que não são bem visualizadas na TC.

Se uma TC não confirmar o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea, realiza-se uma punção lombar (Capítulo 2). Na hemorragia subaracnóidea, o LCS em geral apresenta uma pressão inicial bastante elevada, além de ser macroscopicamente sanguinolento, com 100.000 para 1 milhão ou mais de eritrócitos/mm^3. Como o heme dessas células é inicialmente degradado (pela heme-oxigenase) para o pigmento verde biliverdina, sendo então degradado pela biliverdina-redutase para o pigmento amarelo bilirrubina, o sobrenadante do LCS centrifugado adquire uma coloração amarelada (tornando-se **xantocrômico**). Isso se torna aparente dentro de 12 horas após a hemorragia. Como a punção lombar traumática também pode introduzir sangue no LCS, é importante excluir essa possibilidade pela comparação das contagens de eritrócitos no primeiro e no último tubo de LCS obtido. Além disso, o sobrenadante do LCS não é xantocrômico após uma punção traumática, pois a conversão do heme em bilirrubina demora um certo tempo.

Os leucócitos inicialmente estão presentes no líquido espinal na mesma proporção dos eritrócitos, como no sangue periférico. No entanto, a **meningite química** causada pelo sangue no espaço subaracnoide pode produzir uma pleocitose de vários milhares de



▲ **Figura 6-5** (**A**) TC não contrastada de um paciente com hemorragia subaracnóidea aguda aneurismática. As áreas de alta densidade (***setas***) representam sangue no espaço subaracnoide na base do crânio (a maioria dos aneurismas ocorre nessa região ao redor do círculo de Willis; ver Figura 6-4). (**B**) TC cerebral não contrastada da mesma região. Cisterna interpeduncular, (***seta maior***); cisterna suprasselar, (***seta menor***). (Cortesia de C. Jungreis.)

leucócitos durante as primeiras 48 horas, além de uma redução da glicose do LCS 4 a 8 dias após a hemorragia. Na ausência de pleocitose, a glicose do LCS após hemorragia subaracnóidea é normal. A contagem de leucócitos, com frequência, é modestamente elevada, mas é raro exceder 15.000/mm^3.

O eletrocardiograma (ECG) pode revelar uma série de anormalidades, incluindo ondas T em picos ou profundamente invertidas, intervalo PR curto ou ondas U de grande tamanho.

Uma vez confirmado o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea por TC ou punção lombar, é feita uma arteriografia de quatro vasos cerebrais. As artérias carótidas e vertebrais devem ser estudadas para visualizar toda a anatomia vascular cerebral, uma vez que aneurismas múltiplos ocorrem em 20% dos pacientes e MAVs frequentemente são supridas por múltiplos vasos. A angiografia pode ser realizada no momento mais precoce e conveniente para o pessoal do departamento de radiologia; exames de emergência no meio da noite raramente estão indicados. A angiografia é um pré-requisito para o planejamento racional do tratamento cirúrgico e, portanto, não é necessária para candidatos não cirúrgicos, como aqueles que se encontram em coma profundo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uma cefaleia grave de início súbito, com confusão ou obnubilação, rigidez de nuca, ausência de déficits neurológicos focais e LCS sanguinolento, é altamente específica de hemorragia subaracnóidea.

Outros distúrbios também podem produzir obnubilação e LCS sanguinolento, mas podem ser distinguidos por achados adicionais, como déficits neurológicos focais importantes (hemorragia intracerebral hipertensiva) ou sinais de endocardite (ruptura de aneurisma micótico).

Uma punção lombar traumática pode ser excluída como causa do LCS sanguinolento por meio do exame da amostra centrifugada de LCS. O sangramento desaparece à medida que o LCS é removido após punção traumática, mas não após hemorragia subaracnóidea. Além disso, como o sangue introduzido pela punção lombar traumática não tem tempo para passar por degradação enzimática em bilirrubina, o centrifugado da amostra revela um sobrenadante incolor.

A meningite bacteriana é excluída pela presença de sangue no LCS ou na TC.

COMPLICAÇÕES E SEQUELAS

A. Recorrência da hemorragia

Uma recorrência de hemorragia aneurismática ocorre em cerca de 20% dos pacientes nos 10 a 14 dias que seguem o sangramento inicial. Esta é a principal complicação aguda e praticamente dobra a taxa da mortalidade. Uma recorrência aguda da hemorragia decorrente de MAV é menos comum.

B. Extensão intraparenquimatosa da hemorragia

Embora as hemorragias decorrentes de MAV comumente envolvam o parênquima cerebral, isso é bem menos comum na hemorragia aneurismática. No entanto, a ruptura de um aneurisma da artéria cerebral anterior ou média pode direcionar um jato de sangue para o parênquima, levando a hemiparesia, afasia e, algumas vezes, herniação transtentorial.

C. Vasoespasmo arterial

Estreitamento arterial tardio (**vasoespasmo**) ocorre em vasos circundados por sangue subaracnoide e pode levar à isquemia cerebral em mais de um terço dos casos. Um quadro clínico de isquemia normalmente não aparece antes do quarto dia após a hemorragia, atinge um pico entre o décimo e o décimo quarto dia e, então, se resolve espontaneamente. O diagnóstico pode ser confirmado por Doppler transcraniano ou angiografia cerebral (Capítulo 2). A gravidade do espasmo está relacionada com a quantidade de sangue subaracnoide e é menos comum na presença de pouco sangue, como após hemorragia subaracnóidea traumática ou ruptura de MAV.

D. Hidrocefalia aguda ou subaguda

Hidrocefalia aguda ou subaguda pode se desenvolver durante o primeiro dia – ou após várias semanas – como resultado do comprometimento da absorção de LCS no espaço subaracnoide. Sonolência progressiva, achados não focais e comprometimento do olhar para cima, decorrente de pressão para baixo exercida sobre o mesencéfalo, sugerem o diagnóstico.

E. Convulsões

Convulsões ocorrem em menos de 10% dos casos e somente após lesão do córtex cerebral. Uma postura decorticada ou descerebrada é comum na fase aguda e pode ser erroneamente interpretada como convulsão.

F. Outras complicações

Embora possa ocorrer secreção inapropriada de hormônio antidiurético, que pode resultar em diabetes insípido, essas complicações não são comuns.

TRATAMENTO

A. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso é dirigido para impedir a elevação das pressões arterial ou intracraniana, que podem levar a nova ruptura do aneurisma ou MAV. As medidas incluem repouso absoluto no leito com a cabeceira da cama elevada em 15 a 20 graus, sedação leve e analgésicos para a cefaleia (fármacos antiplaquetários devem ser evitados). Como os pacientes que estão hipertensos no momento da admissão apresentam maior risco de mortalidade, a redução da pressão arterial (para cerca de 160/100 mmHg) é prudente, mas o repouso no leito e a sedação leve frequentemente são adequados para tal.

A hipotensão deve ser evitada para assegurar uma perfusão cerebral adequada, mas líquidos intravenosos devem ser isosmolares (solução salina normal) e administrados com cuidado, uma vez que a hidratação excessiva pode exacerbar o edema cerebral. A hiponatremia frequentemente é observada e deve ser tratada pela administração de NaCl por via oral, ou solução salina intravenosa normal a 3%, evitando a restrição de líquidos.

A **nimodipina**, um antagonista do canal de cálcio, a 60 mg por via oral (ou por meio de sonda nasogástrica) a cada quatro horas, durante 21 dias, pode reduzir as sequelas isquêmicas do vasoespasmo cerebral em pacientes com aneurisma roto. O vasoespasmo é tratado por hipertensão induzida com fenilefrina ou dopamina, de modo ideal após o tratamento cirúrgico definitivo do aneurisma. Sulfato de magnésio e antagonistas do receptor de endotelina ET_A também estão sendo estudados como tratamentos potenciais para o vasoespasmo.

Embora as convulsões sejam incomuns após uma ruptura de aneurisma, a hipertensão acompanhando uma convulsão aumenta o risco de nova ruptura; assim, recomenda-se a administração profilática de rotina de um anticonvulsivante (p. ex., fenitoína, 300 mg/dia).

B. Tratamento cirúrgico

1. Aneurisma – O tratamento cirúrgico definitivo de um **aneurisma roto** consiste em clampeamento do pescoço do aneurisma ou colocação endovascular de uma mola para induzir a coagulação.

O exame neurológico é usado para graduar a candidatura cirúrgica de um paciente (**Tabela 6-2**). Em pacientes completamente alertas (graus I e II de Hunt e Hess) ou apenas levemente confusos (grau III), a cirurgia demonstrou melhorar o resultado clínico. Os pacientes estuporosos (grau IV) ou comatosos (grau V), por sua vez, parecem não se beneficiar da cirurgia.

Embora exista alguma controvérsia sobre o momento ideal da cirurgia, evidências atuais apoiam a intervenção precoce, dentro de cerca de dois dias após a hemorragia. Essa abordagem reduz o período de risco para novo sangramento e permite um tratamento agressivo do vasoespasmo por expansão de volume e elevação farmacológica da pressão arterial.

O tratamento de **aneurismas não rotos** é individualizado. A cirurgia é favorecida em idade jovem, ruptura prévia, história familiar de aneurisma roto, crescimento aneurismático observado e baixo risco

Tabela 6-2 Graduação clínica de pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática

Grau	Nível de consciência	Características clínicas associadas	Candidato cirúrgico
I	Normal	Ausência de cefaleia ou presença de cefaleia leve e rigidez de nuca	Sim
II	Normal	Cefaleia moderada e rigidez de nuca; déficit neurológico mínimo (p. ex., paralisia de nervo craniano) em alguns casos	Sim
III	Estado confusional	Déficits neurológicos focais em alguns casos	Sim
IV	Estupor	Déficits neurológicos focais em alguns casos	Não
V	Coma	Postura descerebrada em alguns casos	Não

cirúrgico. Expectativa de vida reduzida e aneurismas assintomáticos pequenos (< 7 mm de diâmetro) favorecem o tratamento conservador.

2. MAV – MAVs cirurgicamente acessíveis podem ser removidas pela ressecção em bloco ou obliteradas por ligadura dos vasos alimentadores ou por embolização com um cateter intra-arterial local. Como o risco de uma segunda hemorragia precoce é muito menor em MAVs que em aneurismas, o tratamento cirúrgico pode ser feito eletivamente em uma época conveniente após o episódio de sangramento.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade decorrente de uma hemorragia subaracnóidea aneurismática é alta. Cerca de 20% dos pacientes morrem antes de chegar ao hospital, 25% depois da hemorragia inicial ou de suas complicações, e 20% por novo sangramento caso o aneurisma não tenha sido corrigido cirurgicamente. A maioria dos óbitos ocorre nos primeiros dias após a hemorragia.

A probabilidade de sobrevida após uma ruptura de aneurisma está relacionada ao estado de consciência do paciente e ao tempo decorrido desde a ruptura. No dia 1, a probabilidade de sobrevida é de 60% para pacientes livres de sintomas e de 30% para pacientes sonolentos; com um mês, esses grupos terão probabilidade de sobrevida de 90 e 60%, respectivamente. Entre os sobreviventes de hemorragia subaracnóidea aneurismática, cerca da metade apresenta lesão cerebral permanente.

Aproximadamente, 90% dos pacientes se recuperam após hemorragia subaracnóidea decorrente de MAV rota. Embora a hemorragia recorrente permaneça sendo um perigo, o tratamento conservador é comparado de modo favorável com a cirurgia.

OUTROS DISTÚRBIOS CEREBROVASCULARES

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

A hemorragia intracerebral comumente se apresenta com cefaleia, vômitos, alteração da consciência e déficits neurológicos focais. Nesse cenário, a cefaleia resulta da compressão de estruturas sensíveis à dor exercida pelo hematoma. A causa mais comum de hemorragia intracerebral não traumática é a hipertensão, mas MAVs e sangramento dentro de tumores também podem se apresentar dessa forma. A TC mostra um hematoma, que geralmente está localizado nos núcleos da base, no tálamo, no cerebelo, na ponte ou na substância branca subcortical. A hemorragia intracerebral é discutida em mais detalhes no Capítulo 13.

ISQUEMIA CEREBRAL

A cefaleia pode estar associada com o acidente vascular cerebral ou ser o sintoma de um acidente. A frequência da cefaleia é maior com trombose arterial, menor com embolismo e mais baixa com infarto lacunar.

As cefaleias associadas com **acidente vascular cerebral isquêmico** normalmente são de intensidade leve a moderada, ipsilaterais em relação ao hemisfério envolvido e não têm caráter latejante. Sua localização é determinada pelos locais de projeção da dor das artérias envolvidas: lesões da carótida geralmente produzem dor frontal (na distribuição do trigêmeo), enquanto acidentes vasculares na fossa posterior costumam apresentar com cefaleia occipital. **Ataques isquêmicos transitórios** também estão associados com cefaleia em cerca de 50% dos casos; e talvez um terço desses casos, a cefaleia é o primeiro sintoma.

Cefaleia acompanhada de **embolismo arterial retiniano** ou **espasmo ou oclusão da artéria cerebral posterior** pode ser erroneamente diagnosticada como enxaqueca em virtude do comprometimento visual associado.

A cefaleia também ocorre como parte da síndrome de hiperperfusão cerebral após **endarterectomia carotídea** e pode estar associada com hipertensão, sinais sensitivos ou motores locais, convulsões e distúrbio da consciência. Essa síndrome ocorre no segundo ou terceiro dia de pós-operatório e normalmente

produz cefaleia anterior lancinante no lado operado, muitas vezes, acompanhada de náuseas. Acredita-se que a causa seja um distúrbio da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.

A cefaleia associada com infarto cerebral pode necessitar de analgésicos para alívio sintomático.

A isquemia cerebral é discutida mais detalhadamente no Capítulo 13.

MENINGITE OU ENCEFALITE

A cefaleia é uma característica importante da inflamação do cérebro (encefalite) ou de seus invólucros meníngeos (meningite), causada por infecções bacterianas, virais ou outras, assim como por processos granulomatosos, neoplasias ou irritantes químicos. A dor é causada por inflamação de estruturas intracranianas sensíveis à dor, incluindo vasos sanguíneos junto à base cerebral.

A cefaleia costuma ter um caráter lancinante, bilateral e de localização occipital ou nucal, com piora quando o paciente está sentado em posição ereta, ao realizar movimentos da cabeça, ao comprimir a veia jugular ou durante a realização de outras manobras que aumentam transitoriamente a pressão intracraniana (p. ex., espirro, tosse). Pode haver fotofobia importante. A cefaleia raramente se apresenta de modo súbito, se desenvolvendo durante horas ou dias.

Rigidez de nuca e outros sinais de irritação meníngea (Figura 1-5) devem ser pesquisados cuidadosamente, pois podem não ser óbvios no início da evolução ou na encefalite. Febre, letargia e confusão são características proeminentes frequentes, mas não ocorrem sempre.

O diagnóstico é sugerido por um exame do LCS, que mostra um aumento da contagem de leucócitos (**pleocitose**) e uma redução da concentração de glicose (**hipoglicorraquia**). Infecções bacterianas, sifilíticas, tuberculosas, virais, fúngicas e parasitárias podem ser identificadas por glicose no LCS, coloração de Gram, coloração álcool-ácido-resistente, exame com tinta da Índia, ensaios de anticorpo criptocócico, Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e culturas (Tabela 4-5). O tratamento da meningite ou encefalite é discutido em detalhes no Capítulo 4.

OUTRAS CAUSAS DE CEFALEIA AGUDA

CONVULSÕES

A cefaleia pós-ictal algumas vezes segue convulsões tônico-clônicas generalizadas e pode ser acompanhada de letargia que melhora gradativamente, dores musculares ou laceração da língua. Embora essa cefaleia não necessite de tratamento específico, é importante diferenciá-la de hemorragia subaracnóidea e meningite. Se existirem dúvidas sobre sua causa, deve ser feita uma punção lombar. As convulsões podem produzir uma pleocitose leve do LCS (de até 10 células/mm^3, após convulsões isoladas, ou de até aproximadamente 100 células/mm^3, após um *status* epiléptico), mas a glicose do LCS é normal.

PUNÇÃO LOMBAR

A cefaleia após punção lombar é diagnosticada por uma história de punção lombar, sendo caracteristicamente uma **cefaleia postural**, com aumento acentuado da dor na posição ereta e alívio ao deitar. A dor costuma ser occipital, se instala dentro de 72 horas após o procedimento e dura 1 a 2 dias. Náusea e vômitos podem ocorrer. A cefaleia é causada por um vazamento persistente de LCS do espaço subaracnoide espinal, com tração resultante em estruturas sensíveis à dor na base craniana.

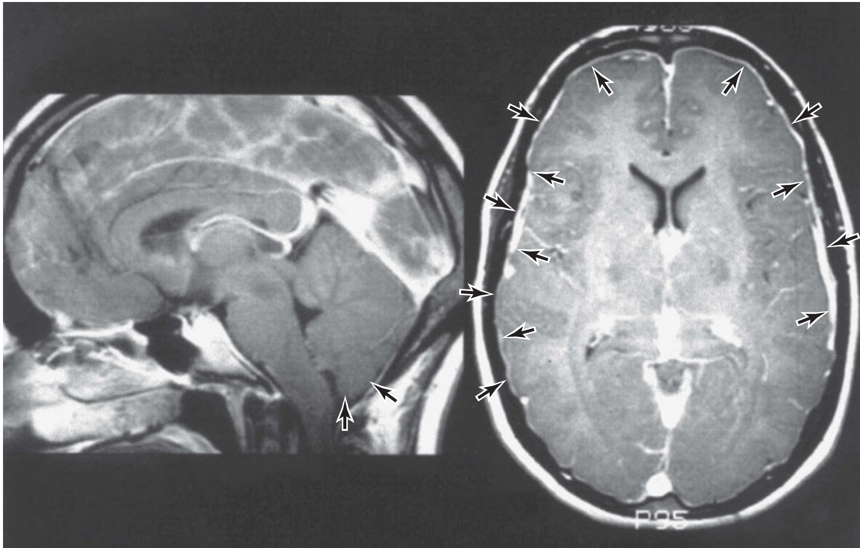
O risco dessa complicação pode ser reduzido usando uma agulha de calibre pequeno (22 ou menor) para a punção. O paciente permanecer deitado, independentemente de quanto tempo após o procedimento, não reduz o risco.

As síndromes de cefaleia por baixa pressão em geral são autolimitadas. Quando este não é o caso, podem responder à administração de cafeína benzoato de sódio, 500 mg por via intravenosa, que podem ser repetidos após 45 minutos se a cefaleia persistir ou recorrer depois de o paciente ficar em pé. Em casos persistentes, a laceração subaracnoide pode ser selada por uma injeção de sangue autólogo no espaço epidural no local da punção; isso requer um anestesiologista experiente.

Hipotensão intracraniana espontânea pode produzir cefaleia similar em caráter àquela causada pela punção lombar. Uma RM contrastada com gadolínio e ponderada em T1 pode mostrar um contraste liso das paquimeninges e um "cérebro flácido" (**Figura 6-6**); o realce pode ser confundido com o realce associado à meningite. Uma hipotensão do LCS pode produzir o mesmo quadro de RM na ausência de cefaleia.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

A cefaleia pode ser decorrente de uma elevação súbita da pressão arterial, causada por feocromocitoma, relação sexual, combinação de inibidores da monoaminoxidase e alimentos contendo tiramina, como queijo *cheddar*, ou – a causa mais importante – hipertensão maligna. Pressões de 250/150 mmHg ou mais altas – características da hipertensão maligna – produzem edema cerebral e deslocam estruturas sensíveis à dor. A dor é descrita como grave e lancinante. Outros sinais de disfunção difusa ou focal do sistema nervo central também estão presentes, como letargia, hemi-



▲ **Figura 6-6** Hipotensão intracraniana espontânea em um homem de 27 anos de idade, apresentando cefaleias posturais graves. As imagens sagital e axial ponderadas em T1, obtidas após injeções de gadolíneo, mostram características de "cérebro flácido": deslocamento para baixo das amígdalas cerebelares para dentro do forame magno (***setas, imagem à esquerda***), apagamento das cisternas do tronco cerebral (***imagem à esquerda***; comparar com a RM sagital normal na Figura 2-3) e realce difuso da dura (***setas, imagem à direita***). As anormalidades da RM e os sintomas se reverteram após um *patch* sanguíneo epidural. (Cortesia de H.A. Rowley.)

paresia ou convulsões focais; na TC ou RM podem ser observadas alterações na substância branca posterior (Figura 4-21). O tratamento é feito com fármacos anti-hipertensivos (Capítulo 4), mas deve-se tomar cuidado para evitar uma hipotensão, que pode levar à isquemia cerebral e causar um acidente vascular cerebral.

COITO

Cefaleia durante a relação sexual foi descrita como sinal de apresentação de hemorragia subaracnóidea decorrente de ruptura aneurismática, mas geralmente é benigna. Os homens são mais afetados que as mulheres. A dor pode ser uma dor surda, bilateral, que ocorre durante o excitamento sexual, ou uma cefaleia grave, súbita, que ocorre no momento do orgasmo, presumivelmente causada por um aumento acentuado na pressão arterial sistêmica. Cefaleia persistente após o orgasmo – pior na postura ereta – também foi descrita. No último caso, os sintomas lembram a cefaleia pós-punção lombar, e os pacientes apresentam pressões iniciais baixas à punção lombar. Cada uma dessas cefaleias, exceto aquela associada com ruptura aneurismática, é benigna e cessa em alguns minutos a dias. Os pacientes que relatam cefaleia grave associada ao orgasmo devem ser avaliados para possível hemorragia subaracnóidea (ver discussão prévia). Se não for encontrada uma hemorragia, um tratamento profilático com indometacina, 50 mg por via oral antes do ato sexual, pode ser eficaz.

DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS

Dor no olho pode ocorrer na enxaqueca e na cefaleia em salvas, sendo também a característica de apresentação de irite e glaucoma. A **irite aguda** produz dor ocular extrema com fotofobia. O diagnóstico é confirmado por exame com lâmpada de fenda; o tratamento agudo envolve a dilatação farmacológica da pupila. O **glaucoma de ângulo fechado** produz dor dentro do globo ocular, que irradia para a região frontal. Quando ocorre após a meia-idade, tal síndrome dolorosa deve levar à realização imediata de uma tonometria diagnóstica.

CEFALEIA SUBAGUDA

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

Este distúrbio, também conhecido como **arterite temporal**, é uma vasculite sistêmica que afeta artérias de tamanho médio e grande, em especial ramos da artéria carótida externa. Caracteriza-se patologicamente por inflamação granulomatosa subaguda (consistindo de linfócitos, neutrófilos e células gigantes). A inflamação da parede arterial sensível à dor leva à cefaleia, e uma estenose arterial leva à isquemia.

A arterite de células gigantes afeta as mulheres duas vezes mais do que os homens e é incomum antes dos 50 anos. Frequentemente, está associada com mal-estar, mialgia, perda de peso, artralgia e febre (complexo da **polimialgia reumática**) decorrentes de inflamação periarticular. A cefaleia pode ser uni ou bilateral e com frequência é bastante grave e desagradável. Localiza-se caracteristicamente no couro cabeludo, em especial sobre as artérias temporais. A sensibilidade do couro cabeludo pode estar particularmente aparente quando o paciente está deitado com a cabeça sobre um travesseiro ou ao escovar os dentes. Dor e rigidez mandibular durante a mastigação (**claudicação mandibular**) são altamente sugestivas de arterite de células gigantes, sendo decorrentes de isquemia arterial nos músculos da mastigação.

O envolvimento da **artéria oftálmica** leva à cegueira permanente em 50% dos pacientes não tratados; em metade deles, a cegueira é bilateral. A perda visual costuma ser de início súbito. Embora episódios de cegueira transitória prodrômica tenham sido relatados, a cegueira como sintoma inicial não é comum. No entanto, ela com frequência ocorre dentro de um mês após o início dos sintomas.

A taxa de sedimentação eritrocitária (VHS, velocidade de hemossedimentação) está quase invariavelmente elevada. A VHS de Westergren média é de cerca de 100 mm/h na arterite de células gigantes (variação de 29 a 144 mm/h) e na polimialgia reumática (variação de 58 a 160 mm/h), e o limite normal superior da VHS de Westergren em pacientes idosos é relatado como de até 40 mm/h. VHS elevada, nível de proteína C-reativa > 2,45 mg/dL e trombocitose (> 400.000 plaquetas/mm^3) tornam o diagnóstico mais provável.

O diagnóstico é feito por biópsia de uma artéria temporal afetada, que está caracteristicamente engrossada, não pulsátil, dilatada e sensível. As artérias podem estar afetadas de forma irregular, e biópsias seriadas podem ser necessárias para demonstrar uma histologia de vasculite.

Uma possível arterite de células gigantes requer avaliação imediata para evitar perda visual, mas o tratamento não deve esperar o diagnóstico da biópsia, e deve ser mantido a despeito de achados de biópsia negativos, se o diagnóstico puder ser feito com base em razões clínicas de confiança. O tratamento inicial é feito com prednisona, 40 a 60 mg/dia por via oral. A dose é reduzida, geralmente após 1 a 2 meses, dependendo da resposta clínica. Como alternativa, o tratamento pode ser iniciado com metilprednisolona intravenosa (500 a 1.000 mg a cada 12 horas, durante dois dias), sendo substituída depois pela prednisona. A taxa de hemossedimentação volta rapidamente ao normal com o tratamento com prednisona e deve ser mantida dentro dos limites normais, enquanto a dose do fármaco é reduzida ao longo de 1 a 2 anos. Embora possa ocorrer uma melhora dramática na cefaleia dentro de 2 a 3 dias após a instituição do tratamento, uma cegueira associada geralmente é irreversível.

MASSA INTRACRANIANA

Um início recente de cefaleia na meia-idade ou em uma idade mais avançada sempre deve levantar suspeita de uma lesão de massa, como **tumor cerebral** (**Tabela 6-3**), **hematoma subdural** (Capítulo 3) ou **abscesso cerebral** (Capítulo 3). Embora essas condições possam ou não produzir cefaleia, dependendo de comprimirem ou distorcerem estruturas intracranianas sensíveis à dor, somente metade dos pacientes com tumor cerebral se queixa de cefaleia (**Tabela 6-4**), embora os sintomas variem em alguma extensão com o tipo do tumor.

Cefaleias associadas com tumores cerebrais com frequência têm caráter inespecífico, sendo de intensidade leve a moderada e de tipo surdo e constante, além de intermitente. A dor é caracteristicamente bifrontal, piora ipsilateralmente e é agravada por uma alteração postural ou por manobras que aumentam a pressão intracraniana, como tosse, espirros e defecação. A cefaleia é classicamente máxima ao despertar pela manhã e está associada com náusea e vômitos. Um hematoma subdural, frequentemente, se apresenta com cefaleia evidente, pois sua grande dimensão

Tabela 6-3 Incidência relativa de tumores primários do sistema nervoso central

Tipo de tumor	Incidência (%)
Meningioma	34,4
Glioblastoma	16,7
Hipofisário	13,1
Bainha do nervo[1]	8,6
Astrocitoma	7,0
Outro neuroepitelial	5,1
Linfoma	2,4
Oligodendroglioma	2,0
Ependimoma	1,8
Embrionário[2]	1,0
Craniofaringioma	0,7
Tumor de célula germinativa	0,5
Outro	6,6

[1]Inclui neuroma acústico.
[2]Inclui meduloblastoma.
Dados de 2004 a 2007 do Central Brain Tumor Registry of the United States (www.cbtrus.org).

Tabela 6-4 Sintomas de tumores cerebrais

Sintoma	Porcentagem com sintoma		
	Glioma de baixo grau	Glioma maligno	Meningioma (benigno)
Cefaleia	40	50	36
Convulsão	65 a 95	15 a 25	40
Hemiparesia	5 a 15	30 a 50	22
Estado mental alterado	10	40 a 60	21

Modificada de De Angelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344:114.

aumenta a probabilidade de interferir com áreas sensíveis à dor.

Um tipo incomum de cefaleia que sugere tumor cerebral se caracteriza por uma dor grave, de início súbito e que alcança uma intensidade máxima em alguns segundos, persiste por minutos ou horas e, então, desaparece rapidamente. Isso pode estar associado com alteração da consciência ou quedas abruptas (*drop attacks*). Embora classicamente associadas com **cistos coloides do terceiro ventrículo**, essas cefaleias paroxísticas podem ser produzidas por tumores localizados em muitos locais intracranianos diferentes.

A suspeita de uma lesão de massa intracraniana requer avaliação imediata por TC ou RM. Um tumor é excluído por uma RM cerebral contrastada normal. O tratamento depende do tipo de tumor (benigno ou maligno, primário ou metastático, grau patológico), mas pode incluir excisão cirúrgica, irradiação e quimioterapia (p. ex., temozolomida para glioma). O prognóstico também varia com as características do tumor, a idade, os biomarcadores e o polimorfismo genético.

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

A hipertensão intracraniana idiopática (**pseudotumor cerebral**) é um aumento difuso da pressão intracraniana que pode causar cefaleia, papiledema, zumbido pulsátil, perda visual e diplopia (decorrente da paralisia do nervo abducente [VI]). Um comprometimento da absorção de LCS pode estar envolvido na patogênese. A hipertensão intracraniana também pode ser sintomática para vários distúrbios (**Tabela 6-5**), mas isso é menos comum que a forma idiopática.

As mulheres são afetadas mais comumente que os homens, com um pico de incidência na terceira década de vida. A maioria dos pacientes é obesa. Cefaleia difusa quase sempre é o sintoma de apresentação. Obscurecimentos visuais transitórios (com duração de segundos) e visão borrada também podem ocorrer na maior parte dos casos. A acuidade visual é normal na maioria dos pacientes no momento de sua apresentação, mas papiledema moderado a grave é observado em quase todos. A perda visual pode se desenvolver a partir do aumento da pressão intracraniana, levando à atrofia do nervo óptico (II). Como na perda visual por glaucoma, a perda visual decorrente de hipertensão intracraniana se caracteriza por contração gradual dos campos visuais, com perda tardia da acuidade visual central.

Tabela 6-5 Distúrbios associados com hipertensão intracraniana

Obstrução da drenagem venosa intracraniana (p. ex., trombose de seio venoso, policitemia, trombocitose)
Disfunção endócrina (p. ex., abstinência de tratamento com esteroide, doença de Addison, hipoparatireoidismo)
Tratamento com vitaminas e fármacos (p. ex., hipervitaminose A e ácido 13 *cis*-retinoico em crianças e adolescentes, tetraciclina, minociclina, ácido nalidíxico)
Outros (p. ex., hipercapnia crônica, insuficiência cardíaca direita grave, meningite crônica, encefalopatia hipertensiva, anemia ferropriva grave)
Idiopáticos

Os sintomas da hipertensão intracraniana idiopática costumam ser autolimitados por vários meses, e o papiledema pode desaparecer, mas a pressão do LCS permanece elevada durante anos; episódios sintomáticos recorrentes ocorrem em 10% dos casos. A condição deve ser diferenciada de lesões intracranianas de massa e dos distúrbios listados na Tabela 6-5, pela realização de RM ou TC e punção lombar. Os exames de imagem demonstram ventrículos pequenos ("semelhantes a fendas") e mostram uma sela túrcica vazia em 70% dos casos. A bainha do nervo óptico está caracteristicamente dilatada, e a parte posterior do globo ocular encontra-se achatada. Durante a punção lombar, é documentado um aumento da pressão intracraniana (pressão inicial de LCS $>$ 200 mm H_2O), e a remoção de 20 a 40 mL de LCS pode aliviar a cefaleia transitoriamente. No entanto, deve-se notar que indivíduos obesos sem hipertensão intracraniana idiopática podem apresentar pressões iniciais de até 250 mm H_2O. As células, a glicose e o conteúdo proteico do LCS são normais.

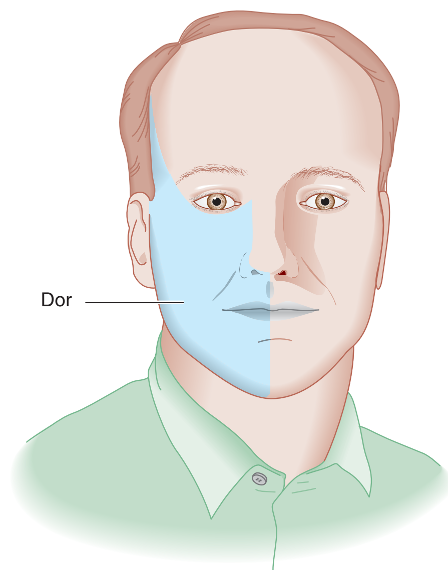
Quando se identifica uma causa (Tabela 6-5), deve ser administrado o tratamento específico. O tratamento de casos idiopáticos é feito com acetazolamida (1 a 2 g/dia); furosemida ou topiramato também podem ser eficazes. Corticosteroides são eficazes, mas têm efeitos colaterais indesejados, e o papiledema tende ao rebote quando esses fármacos são suspensos. Pacientes obesos devem ser encorajados a perder peso. Em casos refratários ao tratamento médico, pode ser necessário proceder a uma fenestração da bainha do nervo óptico ou a uma derivação lombo-

peritoneal ou ventriculoperitoneal, para preservar a visão e diminuir a cefaleia.

NEURALGIA DO TRIGÊMEO

Neuralgia do trigêmeo (***tic douloureux***) é uma síndrome de dor facial que se desenvolve na meia-idade ou na idade mais avançada, sendo mais comum em mulheres que em homens. Em muitos casos, as raízes do nervo trigêmeo (V) estão próximas a uma estrutura vascular, e acredita-se que a compressão microvascular seguida pela desmielinização do nervo seja a causa do distúrbio.

A dor geralmente é unilateral e confinada à área suprida pela segunda (V2) e terceira (V3) divisão do nervo trigêmeo (V) (**Figura 6-7**). Envolvimento da primeira divisão ou doença bilateral ocorre em menos de 5% dos casos. A dor se instala como um raio, com pontadas momentâneas (de > 1 s a 2 min aproximadamente) de dor excruciante, que diminuem de modo espontâneo, e as crises são estereotipadas em um mesmo paciente. A ocorrência de sono é rara. Intervalos livres de dor podem durar alguns minutos a semanas, mas a remissão espontânea em longo prazo é rara. A estimulação de zonas desencadeantes situadas sobre a bochecha, o nariz ou a boca por meio de toque, frio, vento, ato de falar ou mascar pode precipitar a dor; déficits sensoriais trigeminais ou reflexos trigeminais anormais (p. ex., corneano ou mandibular) excluem o diagnóstico. Em casos raros, pode ocorrer dor similar na esclerose múltipla ou em tumores de tronco cerebral, que devem ser considerados em pacientes jovens e em todos os pacientes que apresentam anormalidades neurológicas ao exame ou que apresentam sintomas bilaterais.



▲ **Figura 6-7** Distribuição dos sintomas na neuralgia do trigêmeo.

A TC, a RM convencional e a arteriografia são normais, embora as técnicas de RM de alta resolução possam demonstrar compressão nervosa microvascular.

Um tratamento com carbamazepina, 400 a 1.200 mg/dia por via oral, divididos em três doses, leva à remissão da dor em 24 horas em uma alta porcentagem dos casos. Uma discrasia sanguínea raramente ocorre como reação adversa à carbamazepina. A oxcarbazepina (600 a 1.800 mg/dia, divididos em duas doses) parece ser igualmente eficaz, sem o risco de discrasia sanguínea. A administração intravenosa de fenitoína, 250 mg, interrompe um ataque agudo, e fenitoína, 200 a 400 mg/dia por via oral, pode ser eficaz isoladamente ou em combinação com carbamazepina, caso seja necessário um segundo fármaco. Lamotrigina (400 mg/dia) ou baclofeno (10 mg três vezes ao dia a 20 mg quatro vezes por dia) podem ser usados em casos refratários. A cirurgia para descompressão microvascular da fossa posterior é usada em pacientes que não respondem ou que pararam de responder aos fármacos.

NEURALGIA GLOSSOFARÍNGEA

A neuralgia glossofaríngea é uma síndrome rara, caracterizada por dor unilateral localizada na orofaringe, nos pilares tonsilares, na base da língua ou no meato auditivo. A dor pode ser paroxística, semelhante àquela descrita na seção anterior sobre neuralgia do trigêmeo, ou mais contínua e em queimação. Raramente, uma síncope cardíaca decorrente de bradiarritmia (Capítulo 12) acompanha a dor. As áreas desencadeantes em geral estão situadas ao redor dos pilares tonsilares, de modo que os sintomas são iniciados pela deglutição ou durante a fala. Paroxismos dolorosos podem ocorrer várias vezes ao dia.

Homens e mulheres são afetados igualmente, e os sintomas iniciam em uma idade um pouco mais jovem que na neuralgia do trigêmeo. O diagnóstico é estabelecido pela história e pela reprodução da dor por estimulação de zonas desencadeantes peritonsilares. Não existem sinais neurológicos anormais. Sintomas bilaterais, sinais anormais ou outras características atípicas devem incitar a busca por distúrbios que podem imitar a neuralgia glossofaríngea, como esclerose múltipla, tumor de ângulo pontocerebelar e carcinoma nasofaríngeo.

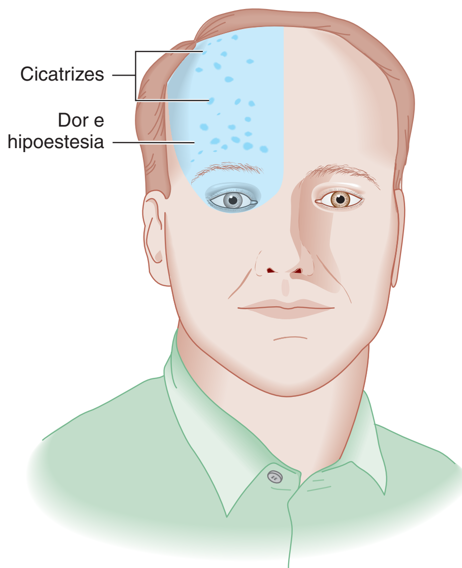
Como na neuralgia do trigêmeo, as técnicas de imagem convencionais não mostram anormalidades, mas as técnicas de RM de alta resolução podem revelar compressão microvascular do nervo glossofaríngeo (IX).

A aplicação de anestésicos locais (p. ex., 10% de lidocaína) na área desencadeante pode bloquear a resposta à dor. Carbamazepina ou fenitoína (como descrito anteriormente para a neuralgia do trigêmeo) geralmente produzem grande alívio; a descompressão microvascular também tem sido usada em casos resistentes aos fármacos.

NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

A reativação do vírus varicela-zóster no gânglio trigeminal ou de Gasser causa **herpes-zóster** (**exantema bolhoso**), uma erupção vesicular da pele na distribuição do nervo trigêmeo (V), acompanhada de dor e sensibilidade local. Na maioria dos pacientes, os sintomas se resolvem em 1 a 2 meses, mas em alguns casos a dor persiste por meses a anos como uma **neuralgia pós-herpética**. A síndrome não ocorre antes dos 50 anos e torna-se mais comum com o avançar da idade. Ela também é observada em pacientes imunocomprometidos e naqueles portadores de leucemia ou linfoma.

A neuralgia pós-herpética se caracteriza por uma dor disestésica, constante, em pontada ou queimação. A primeira divisão (V1) do nervo trigêmeo (V) é mais comumente afetada, de modo que a dor em geral está localizada em um lado da região frontal (**Figura 6-8**). Podem existir cicatrizes. O exame cuidadoso da área dolorosa revela uma diminuição da sensibilidade cutânea a picadas feitas com um alfinete. Outra complicação importante do herpes-zóster na distribuição trigeminal é a redução da sensibilidade corneana com comprometimento do reflexo de picada, que pode levar a abrasão da córnea, formação de cicatrizes e, finalmente, perda da visão.



▲ **Figura 6-8** Distribuição dos sinais e sintomas na neuralgia pós-herpética.

A intensidade e a duração da erupção cutânea e a dor aguda do herpes-zóster podem ser reduzidas pelo tratamento de 7 a 10 dias com aciclovir (800 mg cinco vezes ao dia), fanciclovir ou valaciclovir, mas esse tratamento não demonstrou diminuir a probabilidade de neuralgia pós-herpética. Corticosteroides (60 mg/dia de prednisona por via oral, durante duas semanas, com redução rápida da dosagem), administrados durante a erupção herpética aguda, também podem reduzir a dor herpética aguda, mas seu efeito sobre a dor pós-herpética é incerto.

Uma vez estabelecida a síndrome de dor pós-herpética, o tratamento mais útil têm sido o uso dos antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, 25 a 150 mg/dia por via oral, que parecem atuar diretamente nas vias de integração da dor no sistema nervoso central, mais do que por um efeito antidepressivo; nortriptilina ou desipramina podem ser melhor toleradas. Os fármacos antidepressivos tricíclicos podem ser mais eficazes quando combinados com a fenotiazina. Gabapentina (1.800 a 3.600 mg/dia) demonstrou ser eficaz. Carbamazepina, fenitoína e pregabalina em doses anticonvulsivantes também têm sido usadas.

Lidocaína-prilocaína (creme a 2,5%) ou lidocaína (gel ou adesivo cutâneo a 5%) são tratamentos tópicos eficazes. A capsaicina tópica (creme a 0,075% ou adesivo cutâneo a 8%) também pode ser útil, mas pode causar irritação cutânea local. A capsaicina atua como um antagonista potencial transitório do canal de cátion (TRVP1, de *transient receptor potential cation channel*) para depletar os peptídeos de mediação da dor (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) dos neurônios sensitivos periféricos. Em casos de outro modo insolúveis, a administração intratecal semanal de metilprednisolona pode reduzir a dor.

HIPERTENSÃO

A hipertensão crônica com frequência é citada como uma causa de cefaleia, mas evidências apontam que tal conexão é esparsa. A cefaleia, por sua vez, é uma complicação bem estabelecida da hipertensão paroxística, tal como é observado em pacientes com **feocromocitoma** ou naqueles que ingerem alimentos ricos em tiramina. No feocromocitoma, as crises de cefaleia são curtas. Podem durar menos de 15 minutos em metade dos pacientes e estão caracteristicamente associados com sudorese e palpitações pela taquicardia. A cefaleia costuma ser bilateral e pode ser precipitada pela micção, caso a bexiga esteja envolvida. O diagnóstico é feito pela determinação das metanefrinas plasmáticas fracionadas ou catecolaminas urinárias totais e

metanefrinas em 24 horas, seguida de TC ou RM para localização, caso o diagnóstico seja confirmado pela bioquímica.

DOR FACIAL IDIOPÁTICA PERSISTENTE

Uma dor facial baixa constante, aborrecedora e quase sempre unilateral, para a qual não se encontra uma causa, é denominada dor facial idiopática persistente ou **dor facial atípica**. Diferente da neuralgia do trigêmeo, ela não está confinada à distribuição do nervo trigêmeo e não é paroxística. O exame neurológico é normal. Esse distúrbio idiopático deve ser distinguido de síndromes dolorosas similares, relacionadas a carcinoma nasofaríngeo, extensão intracraniana de carcinoma espinocelular da face ou infecção no local de uma extração dentária. O tratamento é feito com amitriptilina, 20 a 250 mg/dia por via oral, sozinha ou em combinação com fenelzina, 30 a 75 mg/dia por via oral. A fenitoína pode ser uma alternativa eficaz, especialmente quando um antidepressivo tricíclico não é bem tolerado.

CEFALEIA CRÔNICA

ENXAQUECA

A enxaqueca é uma síndrome comum, manifestada por cefaleia recorrente, que geralmente é bilateral e com frequência tem um caráter pulsátil, muitas vezes, associada a náusea, vômitos, fotofobia, fonofobia e mal-estar. Sintomas prodrômicos afetando o humor, o apetite ou a cognição ocorrem em muitos pacientes. A crise de enxaqueca começa com sintomas visuais ou outros sintomas neurológicos (geralmente sensoriais) em cerca de 15 a 20% dos pacientes (**enxaqueca com aura** ou **enxaqueca clássica**), seguidos pela fase de cefaleia. Na maioria dos casos, no entanto, não existe aura (**enxaqueca sem aura** ou **enxaqueca comum**). Dois terços a três quartos dos casos de enxaqueca ocorrem em mulheres. O início é em idade precoce – cerca de 25% dos casos começam durante a primeira década de vida, 55% aos 20 anos e mais de 90% antes dos 40 anos.

GENÉTICA

A suscetibilidade à enxaqueca é fortemente influenciada pela genética. Uma história familiar de enxaqueca em, pelo menos, um parente de primeiro grau está presente na maioria dos casos, e estudos feitos em gêmeos demonstram o envolvimento de fatores genéticos e ambientais. A hereditariedade autossômica dominante da enxaqueca ocorre em várias síndromes bem reconhecidas, incluindo a **enxaqueca hemiplégica familiar** e a arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais (**CADASIL**, de *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts*) (**Tabela 6-6**).

PATOGÊNESE

Vasoconstrição intracraniana e vasodilatação extracraniana foram, por muito tempo, consideradas as respectivas causas da aura e das fases de dor da enxaqueca. Essa teoria foi apoiada pela eficácia de alcaloides vasoconstritores do ergot (p. ex., ergotamina) em abortar a crise aguda de enxaqueca e pelos efeitos dos vasodilatadores, como o amil nitrito, na abolição da aura enxaquecosa. Estudos recentes mostraram um quadro mais complicado e sugerem que o distúrbio primário da atividade neuronal central pode ser responsável tanto pela aura como pelas fases de cefaleia.

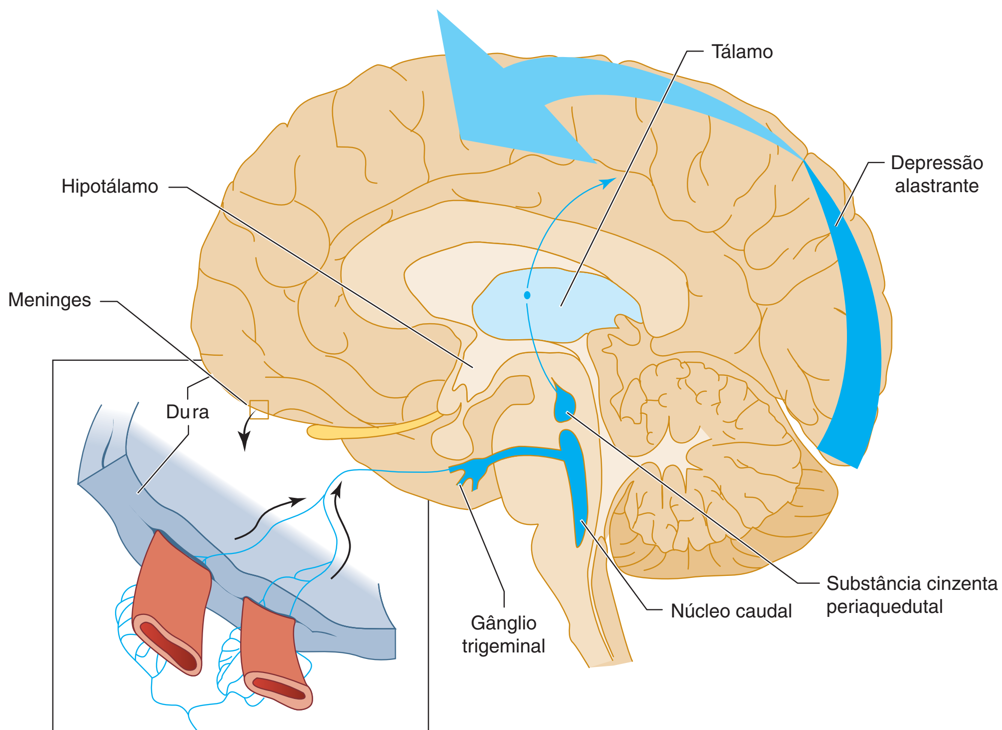
Tabela 6-6 Distúrbios autossômicos dominantes associados com enxaqueca

Gene	Proteína	Doença	Características
CACNA1A	Subunidade α_1 de canal de cálcio neuronal $Ca_v2.1$ (tipo P/Q) dependente de voltagem	Enxaqueca hemiplégica familiar (FHM1, de *familial hemiplegic migraine*)	Enxaqueca hemiplégica, ataxia cerebelar, convulsões
APT1A2	Subunidade α_2 da bomba de sódio-potássio	Enxaqueca hemiplégica familiar (FHM2)	Enxaqueca hemiplégica
SCN1A	Subunidade α de canal de sódio Na_v 1.1 dependente de voltagem	Enxaqueca hemiplégica familiar (FHM3)	Enxaqueca hemiplégica, convulsões
NOTCH3	Notch3 (receptor transmembrana)	Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais (CADASIL)	Enxaqueca com aura, acidente vascular cerebral, demência
TREX1	3′-exonuclease de reparo 1 (enzima de reparo do DNA)	Vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral (RVCL, de *retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*)	Enxaqueca, cegueira, acidente vascular cerebral, demência, fenômeno de Raynaud, nefropatia, cirrose

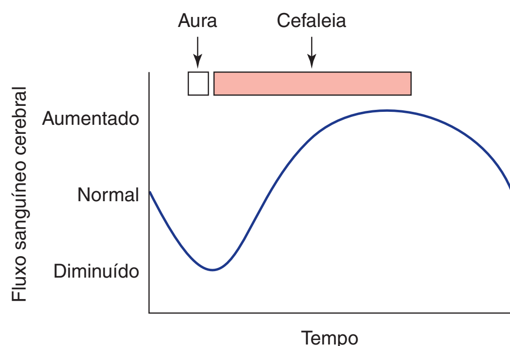
Em muitos pacientes, as crises de enxaqueca são anunciadas por fadiga prodrômica, ou sintomas cognitivos, afetivos ou gastrintestinais, que podem durar até um dia. A base para essa **fase premonitória** ainda não está bem compreendida, mas ela pode refletir alterações de funções hipotalâmicas ou de tronco cerebral.

No início da **aura**, observa-se diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no córtex occipital e disseminação anterior através do córtex, de acordo com a citoarquitetura em vez das ligações vasculares (**Figura 6-9**). Isso e sua taxa de propagação (2 a 5 mm/min) lembram o fenômeno de **depressão disseminada**, no qual uma onda lenta de despolarização neuronal e glial diminui o fluxo sanguíneo e inibe a atividade neuronal em seu despertar. No entanto, as áreas de fluxo sanguíneo diminuído não correspondem às regiões corticais responsáveis por uma aura em particular, a extensão da redução é insuficiente para causar sintomas isquêmicos, e o fluxo sanguíneo pode permanecer deprimido depois que os sintomas da aura desaparecem e a cefaleia começa (**Figura 6-10**). Além disso, a inibição da disseminação da depressão pode prevenir a aura da enxaqueca (mas não a cefaleia subsequente). Esses achados sugerem que as alterações na atividade neuronal, mais do que a isquemia, dão origem à aura. No entanto, ainda não se sabe exatamente o que inicia a disseminação da depressão e sua relação, se houver, com a fase premonitória.

Foram propostos dois mecanismos principais para explicar a **fase de cefaleia**. De acordo com uma das teorias, a dor é desencadeada perifericamente nos neurônios trigeminais sensitivos primários que inervam as meninges e os vasos sanguíneos, talvez como um resultado de inflamação estéril. Esses neurônios projetam-se para o núcleo caudal no tronco cerebral e de lá para a substância cinzenta periaquedutal, os núcleos talâmicos sensoriais e o córtex somatossensorial. A outra teoria afirma que existe um distúrbio primário das vias centrais da dor, de modo que uma informação sensorial normalmente inócua é erroneamente interpretada como dor de sinalização, um fenômeno chamado de **alodinia**.



▲ **Figura 6-9** Locais do sistema nervoso central e periférico que podem estar envolvidos na patogênese da enxaqueca. Durante a fase de aura, uma redução no fluxo sanguíneo cortical se dissemina anteriormente a partir do córtex occipital (***seta grande***), que se acredita ser decorrente de depressão alastrante. Durante a fase de cefaleia, uma inflamação estéril das meninges pode ativar fibras sensitivas do nervo trigêmeo (V) que se projetam para o núcleo caudal, a substância cinzenta periaquedutal, os núcleos talâmicos sensitivos e o córtex somatossensorial primário (***setas pequenas***). Alternativamente, essa via sensorial central pode conduzir os sinais aferentes interpretados como nocivos.



▲ **Figura 6-10** Evolução temporal das alterações do fluxo sanguíneo cerebral na enxaqueca com aura. (Adaptada de Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol.* 1990;28:791-798.)

ACHADOS CLÍNICOS

A. Enxaqueca com aura (enxaqueca clássica)

Na enxaqueca com aura, a cefaleia é precedida por sintomas neurológicos transitórios. As auras mais comuns são alterações visuais, em especial defeitos hemianópicos de campo visual, escotomas (pontos cegos) e cintilações (pontinhos brilhantes) que aumentam de tamanho e se disseminam perifericamente (**Figura 6-11**). Uma cefaleia unilateral desagradável se instala (**Figura 6-12**). A frequência da cefaleia varia, contudo mais de 50% dos pacientes apresentam não mais do que uma crise por semana. A duração dos episódios é superior a duas horas e inferior a um dia, na maior parte dos pacientes. Remissões são comuns durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez e após a menopausa.

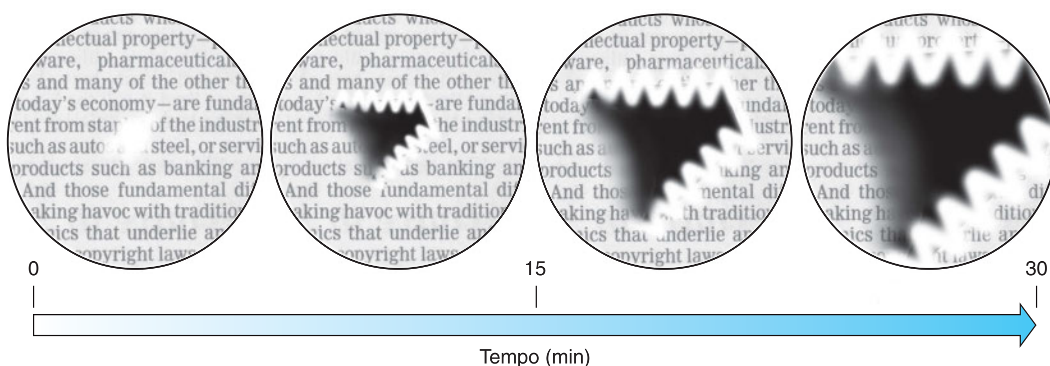
Embora a dor hemicraniana seja uma característica da enxaqueca clássica, as cefaleias também podem ser bilaterais. Cefaleia bilateral, portanto, não exclui o diagnóstico de enxaqueca, assim como uma localização occipital, que é uma característica comumente atribuída a cefaleias tensionais.

Durante a cefaleia, distúrbios associados proeminentes incluem náusea, vômito, fotofobia, fonofobia, irritabilidade, osmofobia e mal-estar. Sintomas vasomotores e autonômicos também são comuns. Atordoamento, vertigem, ataxia ou alterações da consciência podem ocorrer na **enxaqueca basilar**, que pode ser diferenciada do acidente vascular cerebral por seu início gradual ("marcha enxaquecosa") e pela resolução espontânea dos sintomas. A enxaqueca ocasionalmente produz déficits neurológicos que persistem durante a fase de dor ou além dela (p. ex., **enxaqueca hemiplégica**) e raramente pode causar acidente vascular cerebral.

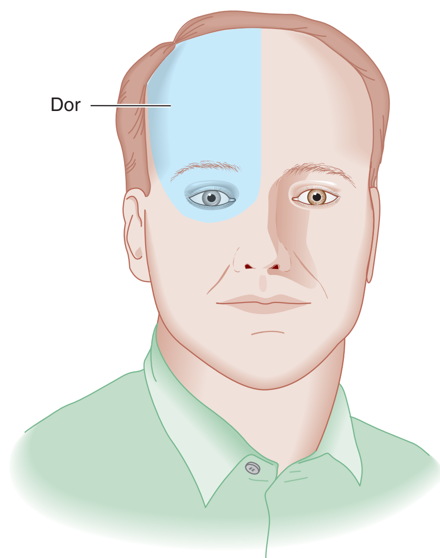
Especialmente, após os 50 anos, a aura pode ocorrer sem cefaleia (**equivalente enxaquecoso**). Os sintomas incluem distúrbio visual, hemiparesia, perda hemissensorial, disartria ou afasia, e em geral duram 15 a 60 minutos.

B. Enxaqueca sem aura (enxaqueca comum)

A enxaqueca sem aura é muito mais comum que a enxaqueca com aura, e produz cefaleia que com mais frequência é bilateral e periorbital. A dor pode ser descrita como latejante, especialmente quando grave. Náusea, vômito e fotofobia são comuns. Quando a dor persiste, a contração associada de músculos cervicais pode compor os sintomas. Uma sensibilidade do couro cabeludo costuma estar presente durante o episódio. Quando não tratada, a cefaleia em geral persiste por 4 a 72 horas e, ocasionalmente, pode terminar depois de vômitos. Na enxaqueca comum e clássica, a compressão da carótida ipsilateral ou da artéria temporal superficial durante a cefaleia pode reduzir sua gravidade.



▲ **Figura 6-11** Mapas sucessivos de escotoma cintilante (***ponto cego***) para mostrar a evolução de figuras de fortificação (***bordas irregulares***) e escotoma associado em um paciente com enxaqueca clássica. À medida que a fortificação se move lateralmente, uma região de cegueira transitória permanece.



▲ **Figura 6-12** Distribuição da dor na enxaqueca. A dor mais comum é a hemicraniana (o padrão apresentado), mas também pode ser holoencefálica, bifrontal, ou ter uma distribuição frontal unilateral ou, menos comumente, estar localizada na região occipital ou no vértice do crânio.

C. Enxaqueca crônica (transformada)

Uma enxaqueca episódica pode modificar suas características clínicas no decorrer de meses a anos, evoluindo para uma síndrome de cefaleia crônica, com dores praticamente diárias. Obesidade, frequência anterior da cefaleia e uso de cafeína são fatores de risco associados. A descrição da cefaleia pelo paciente pode incluir características enxaquecosas ou semelhantes à cefaleia tensional. Um subgrupo comum de enxaqueca crônica é o da cefaleia decorrente do uso excessivo de medicação (ver discussão posterior).

FATORES PRECIPITANTES

As crises de enxaqueca podem ser precipitadas por determinados alimentos (queijos que contêm tiramina; carnes, como cachorros-quentes ou bacon, com nitritos para conservação; chocolate contendo feniletilamina, mas não chocolate apenas) e por aditivos alimentares como glutamato monossódico, uma substância frequentemente usada para realçar o sabor. Jejum, emoção, menstruação, fármacos (principalmente agentes contraceptivos orais e vasodilatadores como a nitroglicerina) e luzes brilhantes também podem desencadear as crises.

TRATAMENTO

A **Tabela 6-7** resume as opções de tratamento da enxaqueca, que podem ser divididas em medidas para abortar as crises em andamento e medidas para prevenir episódios futuros.

Os ataques agudos de enxaqueca, muitas vezes, respondem a analgésicos simples ou, quando estes são ineficazes, agonistas de receptor da serotonina 5-$HT_{1B/D}$ (triptanos) ou alcaloides ergot (p. ex., di-hidroergotamina). Uma nova classe de fármacos contra a enxaqueca – antagonistas dos receptores de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (p. ex., telcagepant, olcegepant) – também mostrou ser útil para esse propósito. Fármacos contra a cefaleia aguda enxaquecosa (Tabela 6-7) devem ser tomados imediatamente no início dos sintomas, para alcançarem sua eficácia máxima. As apresentações parenterais rapidamente absorvidas são melhores que as apresentações orais. Náusea, uma característica proeminente da enxaqueca, também é um efeito colateral comum de alguns fármacos contra a enxaqueca, de modo que uma via de administração que não seja a oral (ou a administração concomitante de antieméticos) pode ser necessária. Alcaloides do ergot e triptanos estão contraindicados em pacientes com hipertensão ou outra doença cardiovascular.

Um tratamento profilático deve ser usado em pacientes com duas ou mais cefaleias por semana, ou naqueles nos quais o tratamento abortivo é inadequado. Depressivos tricíclicos, β-bloqueadores, anticonvulsivantes e bloqueadores dos canais de cálcio devem ser tentados neste sentido, a não ser que doenças ou medicações concorrentes ditem o contrário (Tabela 6-7).

Durante a gravidez, a enxaqueca deve ser tratada somente com analgésicos narcóticos, embora o sumatriptano seja seguro no primeiro trimestre. Outros fármacos contra a enxaqueca podem ser teratogênicos ou podem causar complicações durante a gravidez.

CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAÇÃO

O consumo excessivo de medicamentos usados para o tratamento da enxaqueca ou de outras formas de cefaleia pode levar a uma síndrome de cefaleia crônica diária. A maioria dos pacientes tem a enxaqueca como o problema básico e usam excessivamente analgésicos simples ou triptanos, mas pacientes com outros tipos de cefaleia e usando outras classes de fármacos também são suscetíveis. A maior parte dos pacientes é do sexo feminino. A cefaleia está caracteristicamente presente em pelo menos 15 dias durante o mês, por pelo menos três meses. O tratamento envolve a abstinência das medicações causadoras da cefaleia, que é feita abruptamente, exceto para analgésicos narcóticos ou fármacos sedativos. Corticosteroides podem ser úteis para o tratamento da cefaleia por abstinência.

Tabela 6-7 Tratamento da cefaleia enxaquecosa

Fármaco	Via de administração[1]	Dosagem	Dose recomendada	Comentários
A. Tratamento agudo (abortivo)				
Analgésicos simples				
Ácido acetilsalicílico	Oral	325 mg	650 mg a cada quatro horas	Podem causar dor ou sangramento gástrico e cefaleia de rebote quando usados frequentemente.
Naproxeno sódico	Oral	250, 375, 500 mg	500 a 1.000 mg inicialmente, depois 250 a 500 se necessário após uma hora	
Ibuprofeno	Oral	200, 400, 600, 800 mg	800 a 1.200 mg inicialmente, depois 600 a 800 mg a cada 4 a 8 horas	
Cetoprofeno	Oral	25, 50, 75, 100, 150, 200 mg	75 a 150 mg a cada seis horas	
Paracetamol	Oral Retal	325, 500 mg	650 a 1.000 mg inicialmente, depois a cada quatro horas	Paracetamol/isometepteno/dicloralfenazona combinados.
	(Se os analgésicos forem ineficazes, mudar para triptanos na próxima cefaleia.)			
Triptanos				
Sumatriptano	*Spray* nasal	20 mg/*spray*	20 mg	Podem ser repetidos uma vez após duas horas para resposta parcial. Podem causar náuseas e vômitos; contraindicados em caso de gestação, doença coronária ou vascular periférica, tratamento concorrente com inibidores da monoaminoxidase e enxaqueca hemiplégica ou enxaqueca basilar.
	Oral	25, 50, 100 mg	50 a 100 mg	
	SC	6 mg	6 mg	
Rizatriptano	Oral	5, 10 mg	10 mg	
Zolmitriptano	Oral *Spray* nasal	2,5, 5 mg 5 mg/*spray*	2,5 a 5 mg 5 mg	
Almotriptano	Oral	6,25, 12,5 mg	6,25 a 12,5 mg	
Eletriptano	Oral	20, 40 mg	40 mg	
Frovatriptano	Oral	2,5 mg	2,5 mg	
Naratriptano	Oral	1, 2,5 mg	2,5 mg	
Alcaloides do ergot				
Ergotamina/cafeína	Retal	2 mg/100 mg	¼ a 2 supositórios, até cinco vezes por semana	Pode causar náuseas e vômitos; contraindicada em caso de gestação e doença coronária ou vascular periférica.
Diidroergotamina	*Spray* nasal	0,5 mg/*spray*	Uma aplicação em cada narina, até cinco vezes por semana	A administração deve ser repetida após 15 minutos. Pode causar náuseas e vômitos; contraindicada em caso de gestação e doença coronária ou vascular periférica.
	SC	1 mg/mL	1 a 2 mg	Deve ser repetido 1 mg a cada 12 horas, até 6 mg.
	IV		0,75 a 1,25 mg IV	
Analgésicos narcóticos				
Codeína/ácido acetilsalicílico	Oral	15, 30, 60/325 mg	30-120 mg codeína	
Meperidina	Oral	50, 100 mg	50-200 mg	
Butorfanol	*Spray* nasal	10 mg/mL (1 mg/*spray*)	1 *spray* a cada 3-4 horas conforme necessário	

(*continua*)

Tabela 6-7 Tratamento da cefaleia enxaquecosa (*continuação*)

Fármaco	Via de administração[1]	Dosagem	Dose recomendada	Comentários
B. Tratamento profilático				
Agentes anti-inflamatórios				
Ácido acetilsalicílico	Oral	325 mg	325 mg em dias alternados	Podem causar dor e sangramento gástrico.
Naproxeno sódico	Oral	275, 550 mg	550 a 825 mg duas vezes ao dia	
Antidepressivos tricíclicos				
Amitriptilina	Oral	10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	10 a 300 mg ao deitar	Podem causar boca seca ou retenção urinária. Deve-se começar com a dose mais baixa e aumentar lentamente. A adição de um anticonvulsivante pode aumentar a eficácia.
Nortriptilina	Oral	10, 25, 50, 75 mg	10 a 150 mg ao deitar	
Desipramina	Oral	10, 25, 50, 75, 100 mg	25 a 300 mg todas as manhãs	
Antagonistas β-receptores				
Propanolol	Oral	10, 20, 40, 60, 80, 90 mg	20 a 120 mg duas vezes ao dia	Listados em ordem decrescente de eficácia. Pode ocorrer bradicardia sintomática em altas doses. Contraindicado em caso de asma e insuficiência cardíaca congestiva e para pacientes que tomam bloqueadores dos canais de cálcio. Para suspender, deve-se reduzir gradualmente durante 1 a 2 semanas.
	Oral (ação prolongada)	60, 80, 120, 160 mg	60 a 320 mg ao dia	
Nadolol	Oral	40, 80, 120, 160 mg	40 a 240 mg ao dia	
Atenolol	Oral	50, 100 mg	50 a 200 mg ao dia	
Timolol	Oral	10, 20 mg	10 a 30 mg ao dia	
Metoprolol	Oral	50, 100 mg	100 a 200 mg ao dia	
Anticonvulsivantes				
Fenitoína	Oral	100 mg	200 a 400 mg ao dia	
Ácido valproico	Oral	125, 250, 500 mg; 500 mg de liberação prolongada	250 a 1.000 mg duas vezes ao dia ou em dose única com liberação prolongada	Benigno em dose baixa. Contraindicado em caso de gestação.
Topiramato	Oral	15, 25, 100, 200 mg	25 a 200 mg ao dia	Deve-se iniciar com 25 mg ao deitar e aumentar 25 mg/dia a cada sete dias, se tolerado.
Gabapentina	Oral	100, 300, 400, 600, 800 mg	900 a 2.400 mg ao dia	Menos eficaz que outros anticonvulsivantes.
Antagonistas dos canais de cálcio				
Verapamil	Oral	40, 80, 120 mg	80 a 160 mg três vezes ao dia	Contraindicados em caso de disfunção ventricular esquerda grave, hipotensão, doença do nó sinusal sem marca-passos artificiais, bloqueio de nó AV de segundo ou terceiro grau e em pacientes em uso de β-bloqueadores. O verapamil é ineficaz na enxaqueca sem aura.
	Oral (ação prolongada)	240 mg	240 mg ao dia a duas vezes ao dia	
Flunarizina	Oral	5, 10 mg	5 a 15 mg/dia	

(*continua*)

Tabela 6-7 Tratamento da cefaleia enxaquecosa (*continuação*)

Fármaco	Via de administração[1]	Dosagem	Dose recomendada	Comentários
B. Tratamento profilático (continuação)				
Outros agentes				
Riboflavina (vitamina B2)[2]	Oral	Vários	400 mg/dia	
Toxina Onabotulinum A	IM	100 unidades/frasco	100 a 250 unidades	Útil na enxaqueca crônica. Injetada nos músculos da cabeça e do pescoço.
C. Antieméticos				
Proclorperazina	Oral	5, 10, 15 mg	25 mg a cada seis horas	Tratamento adjunto para reduzir a náusea e melhorar a absorção entérica de fármacos contra enxaqueca. Pode causar distonia, que responde a 10 mg IV de difenidramina.
	Retal	2,5, 5, 25 mg	25 mg a cada 12 horas	
	IM, IV	5 mg/mL	10 mg (com 10 mg de difenidramina)	
Clorpromazina	IM	25 mg/mL	50 mg	
	IV	25 mg/mL	0,1 mg/kg gota a gota em 20 minutos	
Prometazina	Oral, retal	12,5, 25, 50 mg	25 a 50 mg a cada seis horas	
Metoclopramida	Oral	5, 10 mg	5 a 20 mg três vezes ao dia	

[1]IM, intramuscular; IV, intravenosa; SC, subcutânea.
[2]Outros agentes nutracêuticos relatados como eficazes incluem magnésio, 600 mg/dia; coenzima Q10, 100 mg três vezes ao dia; camomila, 6,25 mg três vezes ao dia, e carrapicho, 75 mg duas vezes ao dia.

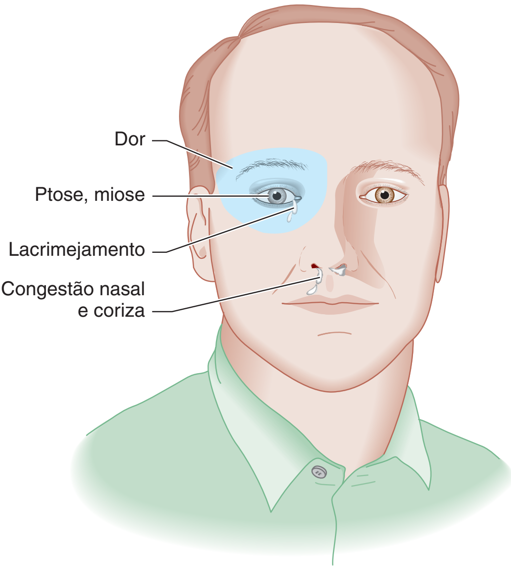
CEFALEIA EM SALVAS

ACHADOS CLÍNICOS

A cefaleia em salvas se apresenta na forma de dores de cabeça em salvas breves, muito graves, unilaterais, não latejantes, que duram 15 minutos a 3 horas. Diferentes das cefaleias enxaquecosas, as cefaleias em salvas sempre são unilaterais e costumam recorrer no mesmo lado em um mesmo paciente. Elas geralmente ocorrem à noite, despertando o paciente do sono, e recorrem durante o dia, com frequência na mesma hora (periodicidade circadiana), por um período de salvas de semanas a meses. Os pacientes podem andar sem parar durante as crises. Entre as salvas, o paciente pode estar livre de dores de cabeça durante meses ou anos. A causa é desconhecida, mas uma RM funcional durante as crises mostrou ativação hipotalâmica.

A cefaleia em salvas ocorre com muito mais frequência em homens que em mulheres, e, em geral, começa em uma idade posterior à idade da enxaqueca (média de início aos 25 anos). Raramente, existe história familiar.

A cefaleia pode começar como uma sensação de queimação sobre a região lateral do nariz ou como uma pressão atrás do olho (**Figura 6-13**). Congestão ocular ipsilateral, lacrimejamento, congestão nasal e síndrome de Horner (**Figura 6-14**) comumente estão



▲ **Figura 6-13** Distribuição dos sinais e sintomas na cefaleia em salvas.

associados com a crise. Os episódios podem ser precipitados pelo uso de álcool ou fármacos vasodilatadores, principalmente se usados durante os períodos suscetíveis.

TRATAMENTO

No início de uma cefaleia em salvas, o tratamento envolve medidas para abortar a crise aguda e prevenção de outras crises subsequentes.

A. Tratamento agudo

O alívio imediato da dor é alcançado pela inalação de oxigênio a 100% (7 a 12 L/min durante 15 a 20 minutos) ou pela administração subcutânea de sumatriptano (6 mg, repetidos novamente por crise, se necessário) (Tabela 6-7). Tratamentos abortivos alternativos incluem sumatriptano intranasal, zolmitriptano ou lidocaína, octreotide subcutâneo, e di-hidroergotamina por via intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intranasal.

B. Profilaxia de manutenção

Diversos fármacos usados no tratamento da enxaqueca (Tabela 6-7), incluindo antagonistas dos canais de cálcio, triptanos e alcaloides do ergot, também são úteis para a prevenção de sintomas recorrentes durante um período suscetível de cefaleias em salvas. O fármaco mais amplamente usado é o verapamil (360 mg/dia, ou de liberação contínua, 240 a 480 mg/dia). Carbonato de lítio ou xarope de citrato de lítio, 300 mg por via oral 1 a 3 vezes ao dia, também é eficaz em muitos casos. Os níveis séricos de lítio devem ser determinados a intervalos semanais pelas primeiras semanas, devendo ser mantidos abaixo de 1,2 mEq/L para reduzir a possibilidade de efeitos adversos (náusea, diarreia, poliúria, insuficiência renal, hipotireoidismo, tremor, disartria, ataxia, mioclonia e convulsões). Anticonvulsivantes e melatonina (10 mg/dia) também podem ser úteis. Fármacos usados para profilaxia mantida são suspensos ao final do período suscetível.



▲ **Figura 6-14** Ptose à direita durante cefaleia em salvas aguda. Outros componentes da síndrome de Horner (miose pupilar e anidrose regional) também podem ocorrer.

C. Profilaxia transicional

A administração de prednisona no início de um ciclo de salvas pode ser abortiva, quando em doses de 40 a 80 mg/dia por via oral, durante uma semana, sendo então suspensa por meio de redução da dose durante a semana seguinte. Metilprednisolona ou di-hidroergotamina por via intravenosa também podem ser úteis.

D. Variantes da cefaleia em salvas

Cefaleias crônicas, mais do que cefaleias em salvas episódicas, podem responder dramaticamente à indometacina, 25 mg três vezes ao dia. Uma variante de cefaleia do sono bilateral, que não apresenta os componentes autônomos da cefaleia em salvas e ocorre nos pacientes mais idosos, responde ao lítio.

E. Tratamento invasivo

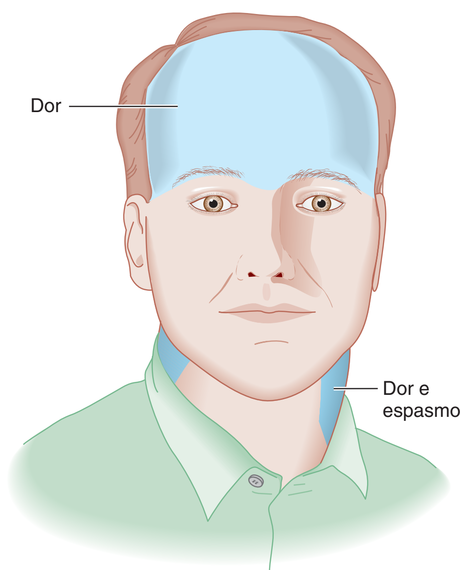
Os tratamentos invasivos são reservados para pacientes que não respondem a medicamentos e incluem bloqueio ou estimulação do grande nervo occipital ou do gânglio esfenopalatino, estimulação hipotalâmica e ablação do gânglio do nervo trigêmeo por radiofrequência ou rizotomia trigeminal.

CEFALEIA TENSIONAL

Cefaleia tensional é o termo usado para descrever cefaleia recorrente crônica, de causa desconhecida e que não apresenta características de enxaqueca ou das demais síndromes de cefaleia. O mecanismo fisiopatológico é desconhecido, e "tensão" parece ser responsável pelo quadro. A contração de músculos do pescoço e do couro cabeludo, que também foi proposta como causa da cefaleia, provavelmente seja um fenômeno secundário.

Em sua forma clássica (**Figura 6-15**), a cefaleia tensional é um distúrbio crônico que inicia após os 20 anos de idade. Caracteriza-se por crises de cefaleia não latejante occipital bilateral, que não está associada com náuseas, vômitos ou distúrbios visuais prodrômicos. A duração da cefaleia varia de horas a dias. Algumas vezes a dor é comparada com uma faixa apertada ao redor da cabeça.

As mulheres são mais comumente afetadas que os homens. Embora a cefaleia tensional e a enxaqueca tenham sido consideradas como distúrbios distintos, muitos pacientes apresentaram cefaleia antes de exibirem características de ambas as condições. Assim, alguns pacientes que são classificados como portado-



▲ **Figura 6-15** Distribuição dos sinais e sintomas na cefaleia tensional.

res de cefaleia tensional apresentam crises de cefaleia latejante, unilateral ou náuseas. Consequentemente, pode ser mais preciso classificar a cefaleia tensional e a enxaqueca como representando polos opostos de um único espectro clínico.

Os fármacos usados para o tratamento da cefaleia tensional incluem muitos dos agentes usados para a enxaqueca (Tabela 6-7). As crises agudas podem responder ao ácido acetilsalicílico, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, paracetamol, ergotamina ou di-hidroergotamina. Para o tratamento profilático, a amitriptilina ou a imipramina com frequência são eficazes, e o propanolol é útil em alguns casos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina não são úteis. Embora muitos pacientes respondam a benzodiazepínicos como diazepam, 5 a 30 mg/dia por via oral, ou clordiazepóxido, 10 a 75 mg/dia por via oral, esses fármacos devem ser usados com parcimônia em decorrência de seu potencial de adicção. Psicoterapia, fisioterapia e técnicas de relaxamento podem fornecer benefício adicional em casos selecionados.

CEFALEIA DO PICADOR DE GELO

Dor muito rápida, aguda e grave, localizada no couro cabeludo fora da distribuição do nervo trigêmeo é denominada "cefaleia do picador de gelo". Os paroxismos da dor são únicos ou repetitivos, ou ocorrem em salvas, seja em um único ponto ou em pontos espalhados no couro cabeludo. A dor é vivenciada como um golpe elétrico, que atinge sua intensidade máxima em menos de um segundo e melhora rapidamente, sendo grave o suficiente para causar um sobressalto involuntário. A dor da cefaleia do picador de gelo é mais comum nos portadores de enxaqueca ou cefaleia em salvas, mas pode ocorrer em indivíduos que normalmente não apresentam cefaleias. Os pacientes, com frequência, procuram ajuda médica devido à intensidade de sua dor. Um tratamento pode ser indicado se os episódios de dor forem recorrentes. A síndrome responde à indometacina (25 a 50 mg três vezes ao dia); gabapentina (400 mg duas vezes ao dia) e melatonina (3 a 12 mg ao deitar) também foram relatadas como eficazes.

DOENÇA DA COLUNA CERVICAL

Traumatismo ou processos de doenças degenerativas envolvendo a região alta do pescoço podem produzir dor na região occipital e orbital. A causa mais importante de desconforto é a irritação da segunda raiz nervosa cervical (C2). Doença discal ou anormalidades dos processos articulares afetando a coluna cervical inferior levam à dor referida no braço ou no ombro ipsilateral, e não na cabeça, embora possa ocorrer espasmo muscular cervical. Dor aguda de origem cervical é tratada com imobilização do pescoço (p. ex., com um colar cervical macio) e fármacos analgésicos ou anti-inflamatórios.

SINUSITE

A sinusite aguda pode produzir dor e sensibilidade localizada no seio frontal ou maxilar afetado. Inflamação do seio etmoidal e esfenoidal produz uma dor profunda na linha média, atrás do nariz. A dor da sinusite aumenta com a inclinação do corpo para a frente, e também com tosse ou espirros. A percussão sobre a área frontal ou maxilar produz sensibilidade dolorosa e acentuação da dor.

A sinusite é tratada com gotas nasais vasoconstritoras (p. ex., fenilefrina, 0,25%, instilada a cada 2 a 3 horas), anti-histamínicos e antibióticos. Em casos refratários, pode ser necessária a drenagem cirúrgica do seio.

Pacientes que se queixam de cefaleia "sinusal" crônica raramente têm inflamação recorrente dos seios paranasais; é bem mais provável que sejam portadores de cefaleia enxaquecosa ou tensional.

DOENÇA DENTÁRIA

Disfunção da articulação temporomandibular é uma síndrome pouco definida, caracterizada por dor facial pré-auricular, limitação do movimento mandibular, sensibilidade dolorosa dos músculos mastigatórios e um "clique" mandibular associado ao movimento. Os sintomas muitas vezes estão associados a

má oclusão, bruxismo ou trincamento dos dentes, e podem resultar de espasmos dos músculos mastigatórios. Alguns pacientes se beneficiam de aplicação local de calor, realização de exercícios mandibulares, uso de uma placa de proteção ou administração de fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

Infecções dos locais de extração dentária também podem dar origem à dor, que é caracteristicamente constante, unilateral e em queimadura. Embora exames radiológicos possam ser normais, a injeção de um anestésico no local da extração alivia os sintomas. O tratamento consiste em curetagem do osso mandibular e administração de antibióticos.

REFERÊNCIAS

Gerais

Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E. Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol.* 2008;15:1293-1299.

Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med.* 2006;354:158-165.

Evans RW. Case studies of uncommon headaches. *Neurol Clin.* 2006;24:347-362.

Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA.* 2006;295:2286-2296.

Walker RA, Wadman MC. Headache in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23:291-305.

Hemorragia subaracnóidea

Brown SC, Brew S, Madigan J. Investigating suspected subarachnoid haemorrhage in adults. *BMJ.* 2011;342:d2644.

Park S-H, Yim MB, Lee CY, Kim E, Son EI. Intracranial fusiform aneurysms: its pathogenesis, clinical characteristics and managements. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;44:116-123.

Provenzale JM. Imaging evaluation of the patient with worst headache of life—its not all subarachnoid hemorrhage. *Emerg Radiol.* 2010;17:403-412.

Siebert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol.* 2011;2:45.

Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006;354:387-396.

Meningite e encefalite

Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. *Am Fam Physician.* 2010;82:1491-1498.

Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:467-492.

Gladstone J, Bigal ME. Headaches attributable to infectious diseases. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:299-308.

Convulsões

Ekstein D, Schachter SC. Postictal headache. *Epilepsy Behav.* 2010;19:151-155.

Punção lombar

Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2006;82:713-716.

Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Post-dural puncture headache: Part I. Diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology. *Headache.* 2010;50:1144-1152.

Bezov D, Ashina S, Lipton R. Post-dural puncture headache: Part II. Prevention, management, and prognosis. *Headache.* 2010; 50:1482-1498.

Lavi R, Rowe JM, Avivi I. Lumbar puncture: it is time to change the needle. *Eur Neurol.* 2010;64:108-113.

Encefalopatia hipertensiva

Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev.* 2010: 18:102-107.

Arterite de células gigantes

Ezeonyeji AN, Borg FA, Dasgupta B. Delays in recognition and management of giant cell arteritis: results from a retrospective audit. *Clin Rheumatol.* 2011;30:259-262.

Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia--Porrua C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:269-276.

Massa intracraniana

Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1271-1286.

Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol.* 2010;67:279-283.

Preussner M, de Ribaupierre S, Wöhrer A, et al. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011;70:9-21.

Hipertensão intracraniana idiopática

Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol.* 2006;5:433-442.

Dhungana S, Sharrack B, Woodroofe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2010;121:71-82.

Neuralgia do trigêmeo

Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ.* 2007;334:201-205.

Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008;15:1013-1028.

Neuralgia do glossofaríngeo

De Simone R, Ranieri A, Bilo L, Fiorillo C, Bonavita V. Cranial neuralgias: from physiopathology to pharmacological treatment. *Neurol Sci.* 2008;29:S69-S78.

Neuralgia pós-herpética

Baron R, Wasner G. Prevention and treatment of postherpetic neuralgia. *Lancet.* 2006;367:186-188.

Delaney A, Colvin LA, Fallon MT, Dalziel RG, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM. Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic. *Neurotherapeutics.* 2009;6:630-637.

Hipertensão

Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13:779-793.

Dor facial idiopática persistente

Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Day M, van Zundert J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract.* 2009;9:443-448.

Enxaqueca

De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet.* 2009;126:115-132.

Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010;9:285-298.

Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology.* 2006;66:880-886.

Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions,subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. Cephalalgia. 2010;30(2):129-36.

Levy D. Migraine pain and nociceptor activation—where do we stand? *Headache.* 2010;50:909-916.

Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med.* 2010; 363:63-70.

Olesen J, Ashina M. Emerging migraine treatments and drug targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:352-359.

van de Ven RC, Kaja S, Plomp JJ, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Genetic models of migraine. *Arch Neurol.* 2007;64:643-646.

Cefaleia por uso excessivo de medicação

Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol.* 2010;9:391-401.

Cefaleia em salvas

Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache—acute and prophylactic therapy. *Headache.* 2011;51:272-286.

Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology.* 2010;75:463-473.

Cefaleia tensional

Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 2008;7:70-83.

Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ.* 2008; 336: 88-92.

Doença da coluna cervical

Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:959-968.

Sinusite

Cady RK, Dodick DW, Levine HL, et al. Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:908-916.

Doença dentária

Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359:2693-2705.

Distúrbios neuro-oftálmicos

7

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

Os distúrbios que afetam os músculos oculares, os nervos cranianos oculomotores (III, IV, e VI) ou as vias visuais ou oculomotoras no cérebro produzem uma ampla variedade de distúrbios neuro-oftálmicos. Como as vias anatômicas do sistema visual e oculomotor atravessam as principais porções do tronco cerebral e hemisférios cerebrais, os sinais e sintomas neuro-oftálmicos com frequência são de grande valor na localização anatômica e no diagnóstico de doenças neurológicas.

ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA VISUAL

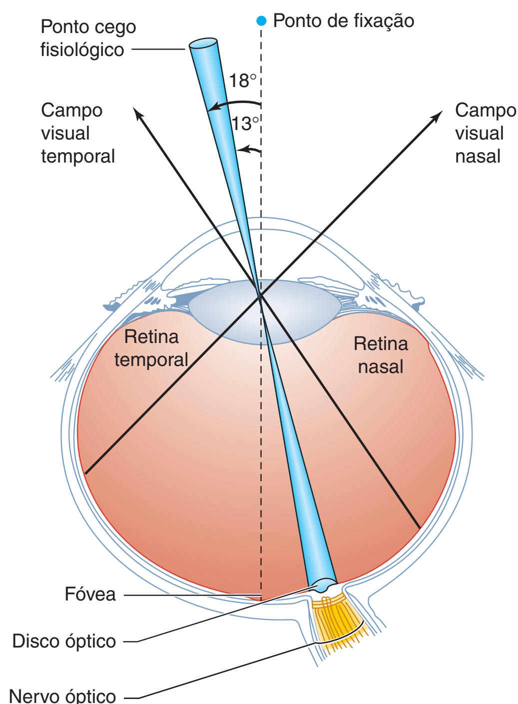
ENTRADA DE INFORMAÇÃO VISUAL

A informação visual entra no sistema nervoso quando a luz, refratada e focalizada através da **lente** (cristalino), cria uma imagem visual na **retina** junto ao

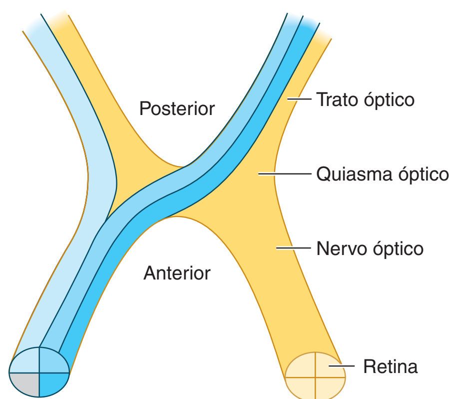
polo posterior do olho (**Figura 7-1**). A ação das lentes faz a imagem ser revertida nos planos horizontal e vertical. Assim, a parte superior da imagem visual incide sobre a retina inferior e vice-versa, e os campos visuais temporal (lateral) e nasal (medial) são revertidos da mesma forma (**Figura 7-2**). O centro do campo visual está focalizado na fóvea, em que a sensibilidade perceptual da retina é maior. Dentro da retina, as células fotorreceptoras (**bastonetes** e **cones**) transformam a luz incidente em impulsos neuronais, que são transmitidos por neurônios retinianos ao **nervo óptico** (**II**). Neste e em todos os demais níveis do sistema visual, as relações topográficas do campo visual estão preservadas.

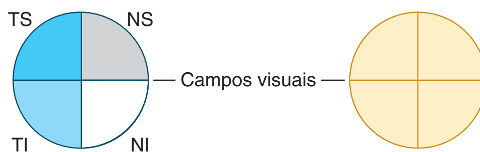
VIAS VISUAIS PERIFÉRICAS

Cada **nervo óptico** contém fibras de um olho, no entanto, como mostra a Figura 7-2, as fibras nasais (mediais), que transmitem informações dos campos visuais temporais (laterais), cruzam no **quiasma óptico**. Como resultado disso, cada **trato óptico** contém fibras não somente de um dos olhos, mas de metade do campo visual. Em decorrência dessa disposição,



▲ **Figura 7-1** Representação do campo visual ao nível da retina. O ponto de fixação está focalizado sobre a fóvea, o ponto cego fisiológico sobre o disco óptico, a metade temporal do campo visual sobre o lado nasal da retina, e a metade nasal do campo visual sobre o lado temporal da retina.





▲ **Figura 7-2** Representação do campo visual ao nível do nervo óptico, do quiasma e do trato óptico. Os quadrantes do campo visual são designados TS (temporal superior), TI (temporal inferior), NS (nasal superior) e NI (nasal inferior).

as **lesões pré-quiasmáticas** afetam a visão no olho ipsilateral, e as **lesões retroquiasmáticas** produzem defeitos na metade contralateral do campo visual de *ambos os olhos*.

VIAS VISUAIS CENTRAIS

Os tratos ópticos terminam no **núcleo geniculado lateral**, onde seus neurônios fazem sinapse com neurônios que se projetam pelas **radiações ópticas** para o córtex visual primário ou **córtex calcarino** (área 17), localizado próximo ao polo posterior dos lobos occipitais, e para as áreas de associação visual (áreas 18 e 19). Aqui, também, a imagem visual é representada de tal maneira que sua organização topográfica é preservada (**Figura 7-3**). A região central do campo visual (**mácula**) é representada na porção mais posterior do córtex visual, enquanto as partes inferior e superior do campo (superior e inferior da retina) são representadas acima e abaixo da fissura calcarina, respectivamente.

SUPRIMENTO VASCULAR DAS VIAS VISUAIS

O suprimento vascular do sistema visual é derivado das artérias oftálmica, cerebral média e cerebral posterior (**Figura 7-4**); assim, isquemia ou infarto no território de qualquer um desses vasos pode produzir defeitos do campo visual.

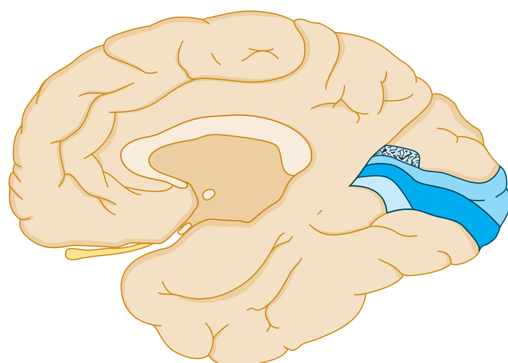


Figura 7-3 Representação do campo visual ao nível do córtex visual primário, incidência sagital média, mostrando a superfície medial do lobo occipital direito, que recebe informação visual do lado esquerdo do campo visual de ambos os olhos.

1. **Retina** – a retina é suprida pela artéria central da retina, um ramo da artéria oftálmica, que é um ramo da artéria carótida interna. Como a artéria central da retina se divide, subsequentemente, em ramo superior e inferior da retina, uma doença vascular da retina tende a produzir déficits de campo visual relacionados à altura (ou seja, superior e inferior).
2. **Nervo óptico** – o nervo óptico recebe sangue arterial primariamente da artéria oftálmica e de seus ramos.
3. **Radiações ópticas** – como as radiações ópticas trafegam em sentido posterior em direção ao córtex visual, elas são supridas pela artéria cerebral média. Isquemia ou infarto na distribuição da artéria cerebral média causará, portanto, perda visual no campo visual contralateral.
4. **Córtex visual primário** – a principal fonte de sangue arterial para o córtex visual primário é a artéria cerebral posterior. A oclusão de uma artéria cerebral posterior causa cegueira no campo visual contralateral, embora o suprimento arterial dual (artéria cerebral média e posterior) da região macular do córtex visual possa poupar a visão central (macular). Como as artérias cerebrais posteriores se originam em conjunto a partir da artéria basilar, uma oclusão na ponta da artéria basilar pode causar infarto occipital bilateral e cegueira cortical completa – embora, em alguns casos, a visão macular seja poupada.

ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA MOTOR OCULAR

MÚSCULOS EXTRAOCULARES

Os movimentos dos olhos são realizados pela ação de seis músculos ligados a cada globo ocular (**Figura 7-5**). Esses músculos atuam para mover o olho para cada uma das seis posições cardeais do olhar. Ações iguais e opostas desses seis músculos no estado de repouso situam o olho em uma posição média ou primária, ou seja, olhando diretamente para a frente. Quando a função de um dos músculos extraoculares está comprometida, o olho é incapaz de se mover na direção da ação do músculo afetado (**oftalmoplegia**) e pode desviar em direção oposta em decorrência da ação sem oposição dos outros músculos extraoculares. Portanto, quando os olhos estão desalinhados, as imagens visuais dos objetos percebidos caem em uma região diferente de cada retina, criando a ilusão de visão dupla ou **diplopia**.

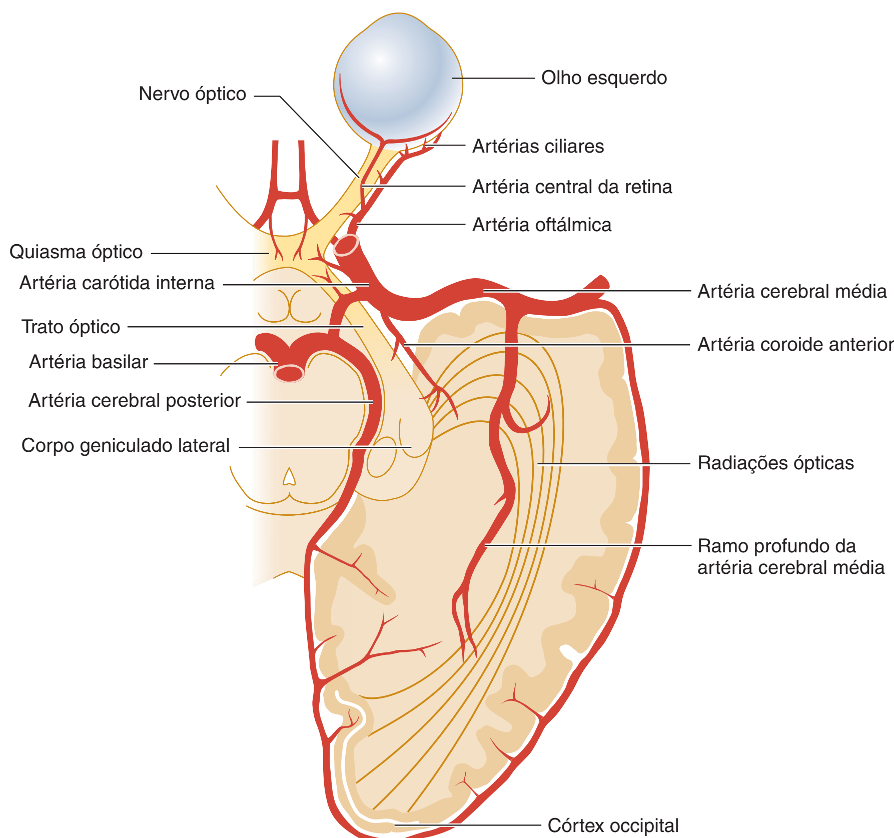
NERVOS CRANIANOS

Os músculos extraoculares são inervados pelos nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI). Em decorrência da inervação diferencial dos músculos oculares, o padrão de seu envolvimento em condições patológicas pode ajudar a distinguir um distúrbio dos músculos oculares em si de um distúrbio que afeta um nervo craniano. Os nervos cranianos que controlam o movimento dos olhos atravessam longas distâncias para passar do tronco cerebral ao olho; assim, se tornam vulneráveis à lesão por vários processos patológicos.

1. **Nervo oculomotor (III)** – O nervo oculomotor supre o reto medial, superior e inferior e os músculos oblíquos inferiores, transportando fibras para o elevador da pálpebra (que levanta a pálpebra). Ele também supre as fibras parassimpáticas responsáveis pela constrição pupilar. Em uma lesão completa do nervo III, o olho fica parcialmente abduzido, e existe uma incapacidade de aduzir, elevar e deprimir o olho; a pálpebra cai (ptose), e a pupila não é reativa.
2. **Nervo troclear (IV)** – O nervo troclear inerva o músculo oblíquo superior. Lesões desse nervo resultam em uma depressão defeituosa do olho aduzido.
3. **Nervo abducente (VI)** – Lesões do nervo abducente causam paralisia do reto lateral, com distúrbio da abdução do olho afetado.

NÚCLEOS DOS NERVOS CRANIANOS

Os núcleos dos nervos oculomotor (III) e troclear (IV) estão localizados no mesencéfalo dorsal, ven-



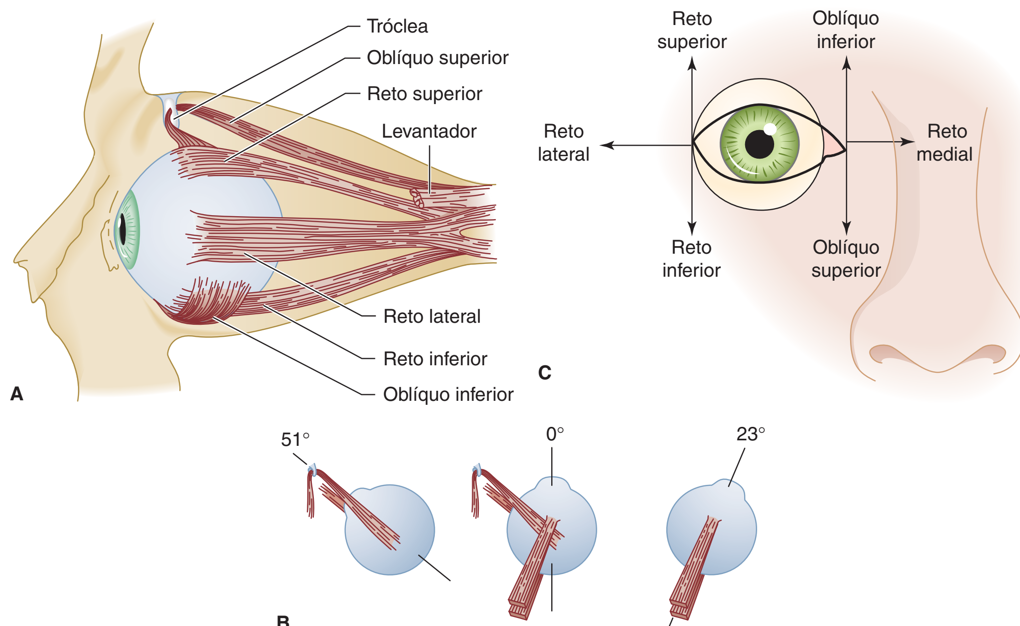
▲ **Figura 7-4** Suprimento arterial do sistema visual, visto de baixo.

tral ao aqueduto cerebral (de Sylvius), enquanto o núcleo do nervo abducente (VI) ocupa uma posição dorsal e periventricular similar na ponte. Lesões envolvendo esses núcleos dão origem a anormalidades clínicas similares àquelas produzidas pelo envolvimento de seus respectivos nervos cranianos; em alguns casos, é possível distinguir entre lesões nucleares e nervosas.

1. **Núcleo do nervo oculomotor (III)** – Embora cada nervo oculomotor supra os músculos do olho apenas ipsilateralmente, as fibras para o reto superior se originam no núcleo contralateral do nervo oculomotor, e o levantador da pálpebra recebe inervação nuclear bilateral. Assim, uma oftalmoplegia que afeta somente um olho com ptose ipsilateral ou paralisia de reto superior sugere uma doença do nervo oculomotor, enquanto uma oftalmoplegia com ptose bilateral ou uma paralisia contralateral do reto superior provavelmente sejam devidas a uma lesão nuclear.
2. **Núcleo do nervo troclear (IV)** – Do ponto de vista clínico, é impossível distinguir entre lesões do nervo troclear (ver anteriormente) e lesões de seu núcleo.
3. **Núcleo do nervo abducente (VI)** – Em distúrbios afetando o núcleo do nervo abducente, mais do que o próprio nervo, a paresia do reto lateral com frequência está associada com fraqueza facial, paresia do olhar conjugado ipsilateral ou redução do nível de consciência. Isso se deve à proximidade do núcleo do nervo abducente em relação ao fascículo do nervo facial (VII), ao centro pontino do olhar lateral e ao sistema reticular ativador ascendente respectivamente. Quando uma síndrome de Horner (miose pupilar, ptose e, algumas vezes, anidrose segmentar) acompanha uma paralisia do nervo abducente, isso indica que a lesão está situada no seio cavernoso.

CONTROLE SUPRANUCLEAR DOS MOVIMENTOS OCULARES

O controle supranuclear dos movimentos oculares permite a ação conjunta dos dois olhos para produzir movimentos de **versão** (**olhar conjugado**) e **vergência** (**convergência e divergência**).



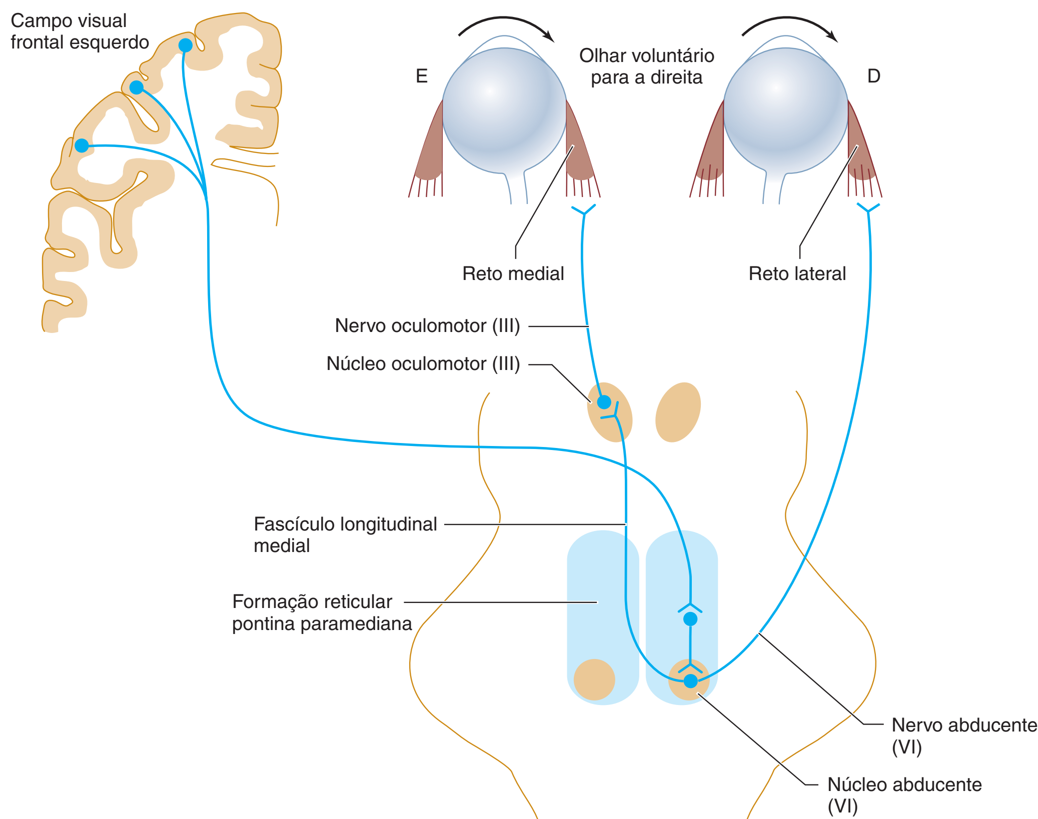
▲ **Figura 7-5** Anatomia e função dos músculos extraoculares. (**A**) Músculos extraoculares na órbita direita (incidência lateral). (**B**) Uma ilustração do olho direito visto de cima na posição primária (***imagem central***), mostrando o ângulo de fixação dos músculos retos superior e inferior e dos músculos oblíquos superior e inferior. Com o olho dirigido para a direita, os músculos retos superior e inferior podem, então, ser examinados como elevadores e depressores puros do globo ocular (***imagem à direita***), e com o olho desviado para a esquerda, os músculos oblíquos podem ser examinados como elevadores e depressores puros do globo ocular, como ilustrado na parte C. (**C**) As seis posições cardeais do olhar para o exame dos movimentos oculares. O olho está aduzido pelo reto medial e abduzido pelo reto lateral. O olho aduzido é levantado pelo oblíquo inferior e deprimido pelo oblíquo superior; o olho abduzido é levantado pelo reto superior e deprimido pelo reto inferior.

1. **Centros do olhar no tronco cerebral** – os centros que controlam o olhar horizontal (lateral) e vertical estão localizados na ponte e na região pré-tectal do mesencéfalo, respectivamente, e recebem impulsos descendentes do córtex cerebral, que permitem o controle voluntário do olhar (**Figura 7-6**). Cada centro do olhar lateral, localizado na formação reticular pontina paramediana (PPRF, de *paramedian pontine reticular formation*) adjacente ao núcleo do nervo abducente, medeia o olhar ipsilateral, conjugado, horizontal por meio de suas conexões com o abducente ipsilateral (VI) e o núcleo do nervo oculomotor contralateral. Portanto, uma lesão na ponte, afetando a PPRF, produz um olhar preferencial para longe do local da lesão e em direção ao lado de uma hemiparesia associada, quando presente. Distúrbios do olhar vertical, normalmente comprometimento do olhar para cima, podem resultar de lesões de massa, que exercem uma pressão para baixo sobre o mesencéfalo, como tumores pineais (síndrome de Parinaud).
2. **Impulsos corticais** – a PPRF recebe impulsos corticais do lobo frontal contralateral, que regula os movimentos oculares rápidos (sacádicos), e do lobo parieto-occipital ipsilateral, que regula os movimentos oculares lentos (movimentos de busca). Portanto, uma lesão destrutiva afetando o córtex frontal interfere com o mecanismo para o olhar horizontal contralateral e pode resultar em um olhar preferencial em direção ao local da lesão (e para longe do local da hemiparesia associada). Por sua vez, um foco irritativo (convulsivo) no lobo frontal pode causar um olhar para longe do lado onde se encontra o foco.

HISTÓRIA

NATUREZA DA QUEIXA

O primeiro passo na avaliação de um distúrbio neuro-oftalmológico é a obtenção de uma descrição clara da queixa. Os pacientes podem apresentar queixas de sintomas vagos, como visão borrada, que



▲ **Figura 7-6** Vias neuronais envolvidas no olhar horizontal.

fornecem pouca informação diagnóstica. Portanto, é importante determinar o que o paciente quer dizer quando descreve diminuição da acuidade visual em um ou ambos os olhos, perda da visão em parte de um campo visual, diplopia, imagem visual instável, dor em um olho ou sobre um olho ou qualquer outro problema.

PADRÃO TEMPORAL DOS SINTOMAS

Uma vez estabelecida a natureza da queixa, perguntas sobre o padrão temporal podem fornecer pistas sobre o processo patológico subjacente.

1. **Início súbito** – distúrbios que afetam o olho ou suas conexões no cérebro tendem a produzir sintomas de início súbito.
2. **Início lento** – distúrbios inflamatórios ou neoplásicos geralmente evoluem por um período mais longo.
3. **Sintomas transitórios, recorrentes** – sintomas que são transitórios e recorrentes sugerem um grupo seleto de processos patológicos, incluindo isquemia intermitente, esclerose múltipla e miastenia grave.

ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS

Anormalidades neurológicas associadas, como comprometimento da sensibilidade facial, fraqueza, ataxia ou afasia, podem ser valiosas na localização do local anatômico do envolvimento.

HISTÓRIA MÉDICA

A história médica deve ser pesquisada para verificar condições que predispõem o paciente a problemas neuro-oftálmicos.

1. A **esclerose múltipla** com frequência envolve o nervo óptico ou o tronco cerebral, levando a uma variedade de distúrbios neuro-oftálmicos. Uma história de distúrbios, que também envolva outras partes do sistema nervoso central, deve sugerir esse diagnóstico.
2. **Aterosclerose, hipertensão** e **diabetes** podem ser complicados por distúrbios vasculares no olho, nos nervos cranianos ou nas vias visuais ou oculomotoras no cérebro.
3. **Distúrbios endócrinos** (p. ex., hipertireoidismo) podem causar miopatia ocular.

4. **Doença do tecido conectivo** e **câncer sistêmico** podem afetar o sistema visual e oculomotor em diversos locais do cérebro ou do espaço subaracnoide.
5. **Deficiências nutricionais** podem se apresentar com sintomas neuro-oftálmicos, como na ambliopia (redução da acuidade visual) associada com má nutrição e na oftalmoplegia da encefalopatia de Wernicke.
6. **Drogas** (p. ex., etambutol, isoniazida, digitálico, clioquinol) são conhecidas como tóxicas para o sistema visual, e outras drogas (sedativos, anticonvulsivantes) comumente produzem distúrbios oculomotores.

EXAME NEURO-OFTALMOLÓGICO

ACUIDADE VISUAL

Avaliação

Para identificar problemas neuro-oftalmológicos, a visão deve ser testada sob condições que eliminem erros de refração. Portanto, pacientes que usam lentes de correção devem ser examinados enquanto as usam (um orifício estenopeico (*pinhole*) pode ser usado caso as lentes corretoras normalmente usadas não estejam disponíveis no momento do exame). A acuidade visual deve ser avaliada para cada olho separadamente. Para a visão distante é usada uma tabela de Snellen, com o paciente a 6 m (20 pés) de distância. A visão de perto é testada com uma tabela de Rosenbaum a cerca de 36 cm (14 polegadas) de distância do paciente. Em cada caso, é anotada a menor linha que possa ser lida.

Registro

A acuidade visual é expressa como uma fração (p. ex., 20/20, 20/40, 20/200). O numerador é a distância (em pés) das figuras de teste na qual o exame é realizado, e o denominador é a distância (em pés) na qual figuras de determinado tamanho podem ser corretamente identificadas por pessoas com visão normal. Por exemplo, se um paciente em pé a 20 pés de distância da tabela não é capaz de identificar figuras que normalmente são vistas daquela distância, mas é capaz de identificar figuras maiores que podem ser visíveis a 40 pés de distância com acuidade normal, a acuidade visual é registrada como 20/40. Se o paciente consegue ler a maior parte de uma linha dada, mas comete alguns erros, a acuidade pode ser registrada como 20/40-1, por exemplo, indicando que todas as letras, menos uma, da linha 20/40 foram corretamente identificadas. Quando a acuidade visual está acentuadamente reduzida, ela ainda pode ser quantificada, embora de forma menos precisa, em termos da distância na qual o paciente é capaz de contar dedos (CD), discernir movimentos da mão (MM) ou perceber luz. Quando um olho está completamente cego, o exame não revelará percepção luminosa (NPL).

Visão cromática vermelho-verde

A visão das cores vermelho e verde, muitas vezes, está desproporcionalmente comprometida nas lesões do nervo óptico e pode ser testada com objetos coloridos como canetas, alfinetes ou placas da visão cromática.

CAMPOS VISUAIS

A avaliação dos campos visuais pode ser um procedimento longo e tedioso quando realizada de maneira não direcionada. A familiaridade com os testes de campo visual mais comuns é importante quando o teste deve ser razoavelmente rápido e fornecer informação útil. As anormalidades mais comuns dos campos visuais estão ilustradas na **Figura 7-7**.

Extensão dos campos visuais

O campo visual monocular normal subentende um ângulo de cerca de 160 graus no plano horizontal e cerca de 135 graus no plano vertical. Com a visão binocular, a variação horizontal da visão excede 180 graus.

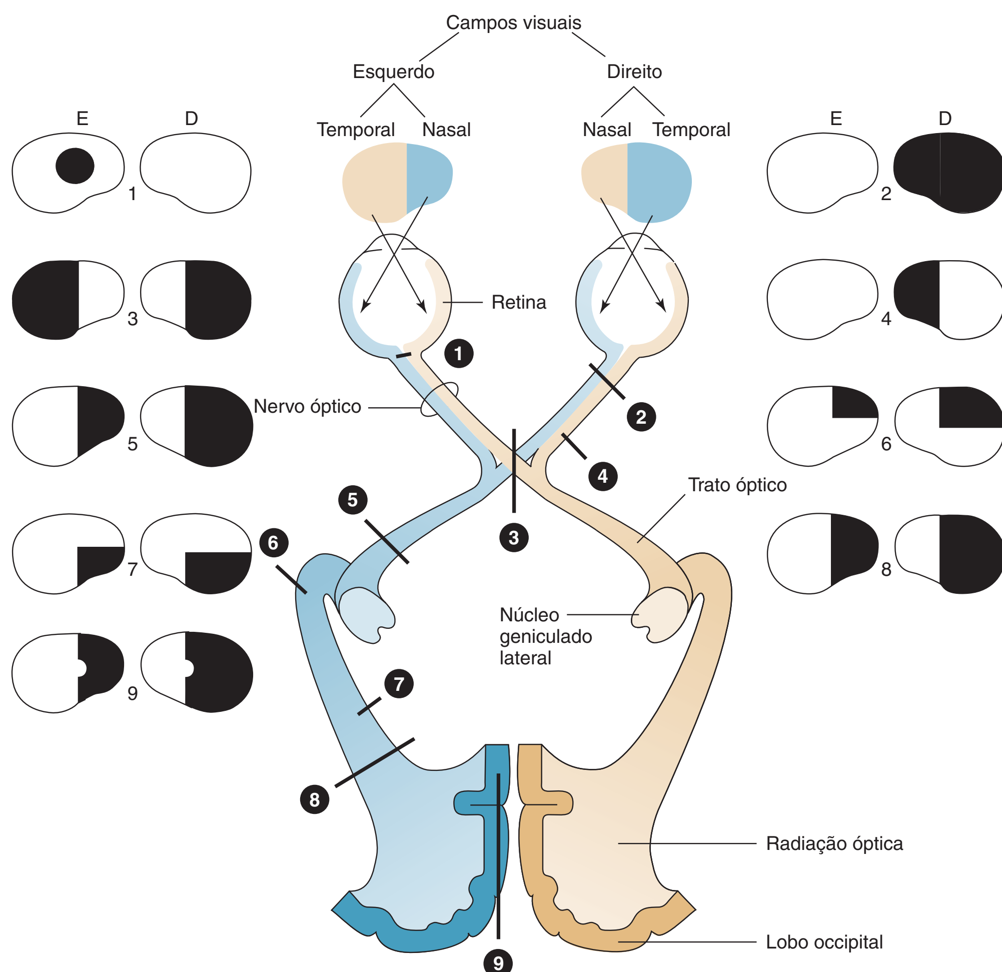
Ponto cego fisiológico

Dentro do campo normal de cada olho existe um ponto cego de 5 graus, correspondendo ao disco óptico, desprovido de células receptoras. O ponto cego está localizado 15 graus temporais à fixação em cada olho.

Técnicas de medida

Semelhante à acuidade visual, o campo visual deve ser examinado separadamente para cada olho.

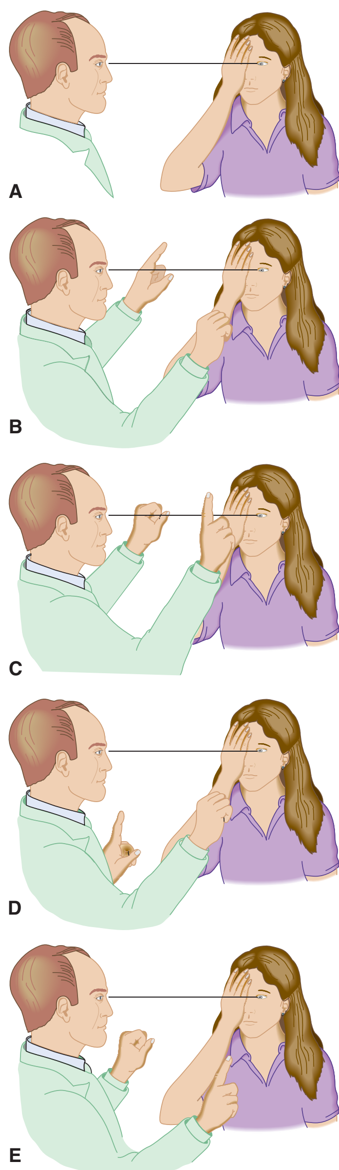
1. **Confrontação** (**Figura 7-8**) é o método mais simples para testar o campo visual. O examinador encontra-se em pé a cerca de um braço de distância do paciente, estando os olhos do paciente alinhados com os do examinador no plano horizontal. O olho que não está sendo testado é coberto com a mão do paciente ou com um tapa-olho. O examinador fecha o olho oposto ao olho coberto do paciente, e o paciente é instruído a fixar o olho aberto do examinador. Agora, os campos visuais monoculares do paciente e do examinador estão superpostos, o que permite comparar o campo do paciente com o campo presumivelmente normal do examinador. O examinador usa os dedos indicadores de cada mão para localizar os limites do campo do paciente, movendo-os lentamente para dentro a partir da periferia e em todas as direções, até que o pacien-



▲ **Figura 7-7** Defeitos comuns do campo visual e suas bases anatômicas. **1**. Escotoma central – causado pela inflamação do disco óptico (neurite óptica) ou do nervo óptico (neurite retrobulbar). **2**. Cegueira total do olho direito – decorrente de uma lesão completa do nervo óptico direito. **3**. Hemianopsia bitemporal – causada pela pressão exercida sobre o quiasma óptico por um tumor hipofisário. **4**. Hemianopsia nasal direita – causada por uma lesão periquiasmática (p. ex., uma artéria carótida interna calcificada). **5**. Hemianopsia homônima direita – decorrente de uma lesão do trato óptico esquerdo. **6**. Quadrantanopsia homônima superior direita – causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica por uma lesão no lobo temporal esquerdo (alça de Meyer). **7**. Quadrantanopsia homônima inferior direita – causada pelo envolvimento parcial da radiação óptica por uma lesão no lobo parietal esquerdo. **8**. Hemianopsia homônima direita – decorrente de uma lesão completa da radiação óptica esquerda. (Um defeito similar também pode resultar da lesão 9.) **9**. Hemianopsia homônima direita (poupando a mácula) – decorrente de uma oclusão de artéria cerebral posterior.

te os detecte. Esses limites são, então, definidos mais cuidadosamente para determinar os locais mais distantes nos quais o paciente é capaz de detectar leves movimentos das pontas dos dedos ou a cabeça branca de um alfinete. O ponto cego do paciente pode ser localizado na região do ponto cego do examinador, e os tamanhos desses pontos podem ser comparados usando um alfinete com uma cabeça branca como alvo. A seguir, o procedimento é repetido para o outro olho.

2. Defeitos sutis de campo visual podem ser detectados pedindo ao paciente que compare o brilho de objetos coloridos apresentados em locais diferentes no campo ou medindo os campos com o uso de um alfinete com uma cabeça vermelha como alvo.
3. Em crianças pequenas, os campos podem ser avaliados ficando-se em pé atrás da criança e chamando sua atenção para um objeto, como um brinquedo, colocado na frente e ao redor de sua



▲ **Figura 7-8** Teste de confrontação do campo visual. (**A**) O olho esquerdo do paciente e o olho direito do examinador estão alinhados. (**B**) Testando o quadrante nasal superior. (**C**) Testando o quadrante temporal superior. (**D**) Testando o quadrante nasal inferior. Então, o procedimento é repetido para o outro olho do paciente. (**E**) Testando o quadrante temporal inferior.

cabeça, em várias direções até que seja notado pela primeira vez.

4. Uma ideia grosseira das anormalidades de campo visual pode ser obtida em pacientes obnubilados, determinando se piscam em resposta a um estímulo visual – normalmente o dedo do examinador – dirigido ao olho em várias regiões do campo visual.
5. Embora muitos déficits do campo visual sejam detectáveis por esses procedimentos de rastreamento, um mapeamento mais preciso requer o uso de um exame com tela tangente padrão ou técnicas de perimetria automatizadas.

OFTALMOSCOPIA

Preparação do paciente

A oftalmoscopia é particularmente importante na avaliação de distúrbios que afetam a retina ou o disco óptico, e no exame de pacientes com suspeita de hipertensão intracraniana. O exame deve ser conduzido em uma sala escura, de modo que as pupilas do paciente estejam dilatadas; em alguns casos, é necessário o uso de um colírio midriático (simpatomimético ou anticolinérgico). No último caso, a acuidade visual e os reflexos pupilares sempre devem ser avaliados antes de instilar as gotas. Agentes midriáticos devem ser evitados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não tratados e em situações – como herniação transtentorial iminente ou em curso – nas quais a reatividade pupilar é um guia importante para o tratamento.

Exame do fundo de olho

Familiaridade com o aspecto normal do fundo óptico (Figura 1-10) é necessária para que anormalidades possam ser observadas.

A. Disco óptico

1. Aspecto normal – o disco óptico costuma ser facilmente reconhecido como uma estrutura amarelada e levemente oval, situada nasalmente em relação ao polo posterior do olho. O lado temporal do disco em geral é mais pálido que o lado nasal. As margens do disco devem ser bem demarcadas, embora a borda nasal comumente seja um pouco menos nítida que a borda temporal. O disco normalmente situa-se no mesmo plano da retina que o envolve. Os vasos sanguíneos que cruzam a fronteira do disco óptico são distintos e se tornam escuros quando o disco edemacia.

2. Edema do disco óptico – a anormalidade oftalmoscópica que mais frequentemente requer imediata interpretação e atenção é o edema do nervo óptico relacionado ao **papiledema**. Essa condição implica aumento da pressão intracraniana e deve ser diferenciada do edema decorrente de outras causas, como inflamação (papilite) e neuropatia óptica isquêmica. Ao fazer essa distinção, é útil ter em mente que o papiledema quase sempre é bilateral, normalmente não compromete a visão (exceto quanto ao aumento

de tamanho do ponto cego), e não está associado à dor ocular. Papiledema pode ser simulado por anormalidades discais como drusas (corpos coloides ou hialinos). Acredita-se que o aumento da pressão intracraniana cause papiledema por bloqueio do transporte axonal no nervo óptico. Como a bainha do nervo óptico se comunica com o espaço subaracnoide, os distúrbios associados com aumento da pressão intracraniana e que também obstruem o espaço subaracnoide, como a meningite, têm menos probabilidade de causar papiledema. As alterações oftalmoscópicas no papiledema normalmente se desenvolvem durante dias ou semanas, mas podem se tornar aparentes dentro de horas após um aumento súbito da pressão intracraniana – como, por exemplo, após hemorragia intracraniana.

No papiledema precoce (Figura 1-11), as veias retinianas parecem ingurgitadas e pulsações venosas espontâneas estão ausentes. O disco pode estar hiperêmico, e hemorragias lineares podem ser observadas em suas bordas. As margens discais se tornam borradas, e a borda temporal é a última afetada. No papiledema completamente desenvolvido, o disco óptico encontra-se elevado acima do plano da retina, e os vasos sanguíneos que cruzam a borda discal ficam obscurecidos.

3. Palidez do disco óptico – Palidez do disco óptico com comprometimento da acuidade visual, defeitos de campo visual ou perda da reatividade pupilar está associada com uma grande variedade de distúrbios que afetam o nervo óptico, incluindo condições inflamatórias, deficiências nutricionais e doenças degenerativas. Um disco óptico pálido com função visual normal também pode ocorrer como uma variante genética, e um disco óptico pode parecer artificialmente pálido depois da remoção de uma catarata.

B. Artérias e veias

O calibre das veias e das artérias retinianas deve ser observado no local em que elas surgem, a partir do disco óptico e trafegam ao longo de suas bordas para a retina. As características a serem observadas incluem a fácil visibilidade em todo o seu trajeto, se parecem ingurgitadas e se as pulsações venosas espontâneas (que indicam pressão intracraniana normal) estão presentes. O restante da retina visível é inspecionado, observando-se a presença de hemorragias, exsudatos ou outras anormalidades.

C. Mácula

A mácula, uma área ligeiramente mais pálida que o resto da retina, situa-se a cerca de dois diâmetros discais em direção temporal em relação à margem temporal do disco óptico. Ela pode ser visualizada mais rapidamente fazendo-se com que o paciente olhe para a luz do oftalmoscópio. O exame oftalmoscópico da mácula pode revelar anomalias relacionadas com perda visual decorrente de degeneração macular relacionada à idade, buracos maculares ou degenerações cerebromaculares hereditárias.

PUPILAS

Tamanho

O tamanho e a reatividade das pupilas refletem a integridade das vias neuronais do disco óptico até o mesencéfalo (**Figura 7-9**). A pupila normal é redonda, regular e centrada dentro da íris; seu tamanho varia com a idade e com a intensidade da luz ambiente. Em uma sala intensamente iluminada, o diâmetro de uma pupila normal é de cerca de 3 mm em adultos, sendo menor em indivíduos mais idosos, e ≥ 5 mm em crianças. O tamanho da pupila pode ser assimétrico em até 20% das pessoas (**anisocoria** fisiológica), mas a diferença é ≤ 1 mm. A constrição rápida e simétrica das pupilas à luz indica que a função pupilar está normal e exclui compressão do nervo oculomotor (III).

Reação à luz

A constrição pupilar **direta (ipsilateral)** e **consensual (contralateral)** em resposta a uma luz clara incidindo em um olho demonstra a integridade das vias indicadas na Figura 7-9. Normalmente, a resposta direta à luz é ligeiramente mais rápida e mais pronunciada que a resposta consensual.

Reação à acomodação

Quando os olhos convergem para focar um objeto mais próximo (**acomodação**), as pupilas normalmente se contraem. Essa reação é testada com o paciente focalizando de modo alternado um objeto distante e um dedo mantido exatamente na frente de seu nariz.

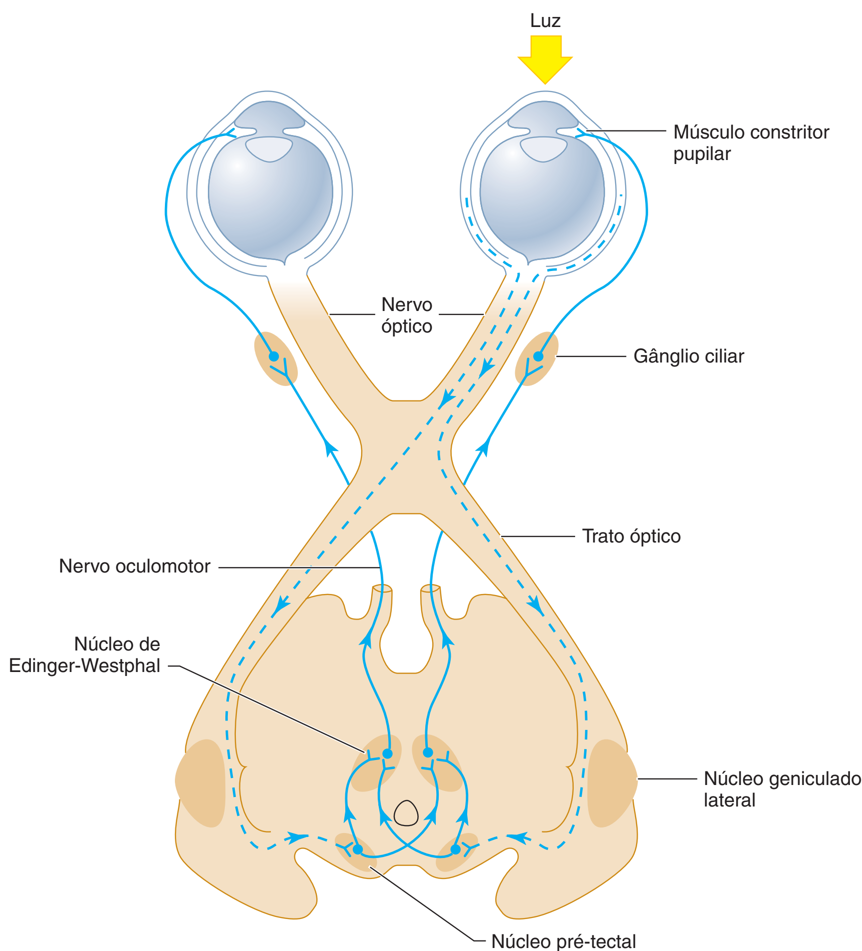
Anormalidades pupilares

A. Pupilas não reativas

Distúrbios unilaterais da constrição pupilar são observados em caso de doença local da íris (traumatismo, irite, glaucoma), compressão do nervo oculomotor (III) (tumor, aneurisma), administração de um agente midriático e distúrbios do nervo óptico (neurite óptica, esclerose múltipla).

B. Dissociação luz-perto

Comprometimento da reatividade à luz com constrição preservada durante a acomodação (dissociação luz-perto) geralmente é bilateral e pode resultar de neurossífilis, diabetes, distúrbios do nervo óptico e tumores que comprimem o teto mesencefálico.



▲ **Figura 7-9** Base anatômica do reflexo pupilar à luz. As vias visuais aferentes da retina para os núcleos pré-tectais do mesencéfalo são representadas pelas linhas pontilhadas, e as vias pupiloconstritoras eferentes do mesencéfalo para os músculos constritores pupilares são representadas pelas linhas sólidas. Nota-se que a iluminação de um dos olhos resulta em contração pupilar bilateral.

C. Pupilas de Argyll Robertson

Essas pupilas são pequenas, pouco reativas à luz, frequentemente de tamanho irregular e muitas vezes de tamanhos diferentes; elas apresentam dissociação luz-perto. A neurossífilis é um caso clássico, mas outras lesões na região do núcleo de Edinger-Westphal (p. ex., esclerose múltipla) atualmente são mais comuns (**Tabela 7-1**).

D. Pupila tônica

A pupila tônica (**Adie**) (Tabela 7-1) é maior que a pupila contralateral não afetada e reage lentamente a alterações na iluminação e na acomodação. Como a pupila tônica eventualmente reage, a anisocoria se torna menos acentuada durante o exame. Essa anormalidade é, mais comumente, uma manifestação de um distúrbio familiar benigno, que, com frequência, afeta mulheres jovens (**síndrome de Holmes-Adie**) e pode estar associado com hiporreflexia tendínea profunda (especialmente nas pernas), anidrose segmentar (falta de sudorese localizada), hipotensão ortostática ou instabilidade autônoma cardiovascular. A condição pode ser bilateral. A anormalidade pupilar pode ser causada por degeneração do gânglio ciliar, seguida de reinervação aberrante dos músculos constritores pupilares.

E. Síndrome de Horner

A síndrome de Horner (Tabelas 7-1 e 7-2) resulta de uma lesão do sistema nervoso central ou periférico simpático e consiste em uma pupila pequena (miótica), associada com ptose leve (**Figura 7-10**) e, algumas vezes, perda da sudorese (**anidrose**).

Tabela 7-1 Anormalidades pupilares comuns

	Aspecto	Resposta	Diagnóstico diferencial
Pupila tônica (Adie)	Pupila dilatada unilateral (raramente bilateral)	Reage lentamente e apenas a luz brilhante persistente ou colírio de pilocarpina a 0,125%; acomodação menos comprometida	Síndrome de Holmes-Adie, traumatismo ocular, neuropatia autonômica
Síndrome de Horner	Pupila pequena unilateral e ptose leve	Resposta normal à luz e acomodação	Infartos medulares laterais, lesões da medula cervical, tumores pulmonares ou mediastinais, massas cervicais, trombose de artéria carótida, lesão de plexo braquial intraparto, cefaleia em salvas
Pupila de Argyll Robertson	Pupila irregular desigual < 3 mm de diâmetro (geralmente bilateral)	Pouco reativa à luz; mais responsiva à acomodação	Neurossífilis, semelhante ao diabetes, tumores da região pineal, esclerose múltipla

Tabela 7-2 Causas da síndrome de Horner

Neurônio central (primeiro) Infarto do tronco cerebral* Tumor na região hipotalâmica, hemorragia ou infarto Esclerose múltipla Siringomielia Mielopatia transversal	28%
Neurônio pré-ganglionar (segundo) Tumor torácico ou cervical (tumor de Pancoast, schwannomas, neuroblastoma, tireoide) Traumatismo ou cirurgia (pescoço, tórax) Vascular (ectasia jugular, aneurisma de artéria subclávia)	44%
Neurônio pós-ganglionar (terceiro) Base do crânio, massa parasselar, orbital ou do seio cavernoso* Vascular (displasia fibromuscular, dissecção da carótida*) Cefaleia em salvas	28%
Causa desconhecida	15%

Porcentagens de Almog Y, Gepstein R, Kesler A. Diagnostic value of imaging in Horner syndrome in adults. *J Neuro-Ophthalmol.* 2010;30:7-11. Etiologies from Reede D, Garcon E, Smoker WRK, Kardon R. Horner's syndrome: clinical and radiographic evaluation. *Neuroimag Clin N Am,* 2008;18:369-385. (*) Mais comum.

1. Vias oculossimpáticas – a via simpática que controla a dilatação pupilar consiste em um arco de três neurônios não cruzados: **neurônios hipotalâmicos**, que descem pelo tronco cerebral para a coluna intermediolateral da medula espinal ao nível de T1; **neurônios pré-ganglionares simpáticos**, que se projetam da medula espinal para o gânglio cervical superior, e **neurônios pós-ganglionares simpáticos**, que se originam no gânglio cervical superior, sobem no pescoço ao longo da artéria carótida interna e entram na órbita pela primeira divisão (oftálmica) do nervo trigêmeo (V). A síndrome de Horner é causada pela interrupção dessas vias em qualquer lugar.

2. Características clínicas – as lesões e a anormalidade pupilar resultante geralmente são unilaterais. O diâmetro da pupila no lado envolvido costuma estar reduzido em 0,5 a 1 mm em comparação com o lado normal. Essa desigualdade é mais acentuada com iluminação fraca. A anormalidade pupilar é acompanhada de ptose leve a moderada (ver adiante) da pálpebra superior (diferente da ptose acentuada observada nas lesões do nervo oculomotor), com frequência, associada com elevação da pálpebra inferior. Quando a síndrome de Horner está presente desde a infância, a íris ipsilateral é mais clara e azulada (**heterocromia da íris**).

Déficits no padrão de sudorese, que são mais evidentes na síndrome de Horner aguda, podem ajudar a localizar a lesão. Se a sudorese estiver diminuída em toda a metade do corpo e na face, a lesão situa-se no sistema nervoso central. Lesões cervicais produzem anidrose somente da face, do pescoço e do braço. A sudorese não está prejudicada se a lesão estiver situada acima da bifurcação da artéria carótida. O diagnóstico diferencial da síndrome de Horner é apresentado na Tabela 7-2.

F. Defeito pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn)

Nesta condição, uma pupila se contrai menos acentuadamente em resposta à iluminação direta do que a pupila contralateral com o mesmo estímulo luminoso. Essa anormalidade é detectada movendo-se rapidamente um *flash* luminoso claro para a frente e para trás entre os olhos, observando-se continuamente a pupila suspeita (**teste pupilar de Gunn**). O defeito pupilar aferente relativo costuma estar associado com distúrbios do nervo óptico ipsilateral, que interrompe o ramo aferente e afeta o reflexo pupilar à luz (Figura 7-9). Esses distúrbios também afetam comumente a visão (em especial a visão cromática) no olho envolvido.



A

Hipotálamo
Divisão oftálmica do nervo trigêmeo
Nervo ciliar longo
Para as glândulas sudoríparas da região frontal
Para o músculo liso da pálpebra
Para a pupila
Artéria carótida interna
Para as glândulas sudoríparas da face
Artéria carótida externa
C2
Terceiro neurônio
Gânglio cervical superior
Primeiro neurônio
T1
Segundo neurônio
Medula espinal

B

▲ **Figura 7-10** (**A**) Síndrome de Horner à direita, após punção direta da carótida para injeção arterial. (**B**) Via oculossimpática envolvida na síndrome de Horner. Esta via trineuronal projeta-se do hipotálamo para a coluna intermediolateral da medula espinal, depois para o gânglio cervical superior (simpático) e, finalmente, para a pupila, o músculo liso da pálpebra e as glândulas sudoríparas da região frontal e da face.

RESPOSTA OPTOCINÉTICA

Nistagmo optocinético consiste em movimentos oculares provocados pela fixação sequencial de vários alvos que passam na frente dos olhos do paciente, como os postes telefônicos observados dentro de um trem em movimento. Para o teste clínico, um tambor rotativo com listras verticais ou uma tira de tecido listrado são movidos pelo campo visual para gerar esses movimentos. O teste produz uma fase lenta de perse-

guição na direção do movimento do alvo, seguida de um retorno rápido e brusco na direção oposta. A fase lenta do teste (perseguição) e a fase rápida (sacádica) do movimento testam a função do lobo frontal no hemisfério para o qual o estímulo é movido. A presença de uma resposta optocinética reflete a capacidade de perceber movimento ou contorno e, algumas vezes, é útil para documentar a percepção em recém-nascidos ou em caso de cegueira psicogênica. A acuidade visual necessária para produzir a resposta optocinética é mínima (20/400, ou contagem de dedos a 3 a 5 pés). O comprometimento unilateral da resposta optocinética pode ser encontrado quando os alvos são movidos em direção ao lado no qual se encontra uma lesão do lobo parietal.

PÁLPEBRAS

As **pálpebras** devem ser examinadas com o paciente de olhos abertos. A distância entre as pálpebras superior e inferior (fissura interpalpebral) costuma ser de cerca de 10 mm e igual em ambos os olhos, embora possa ocorrer uma assimetria fisiológica. A posição da margem inferior da pálpebra superior em relação à borda superior da íris deve ser anotada para detectar uma queda (**ptose**) ou elevação anormal da pálpebra (**retração palpebral**). A pálpebra superior normalmente cobre 1 a 2 mm da íris.

A ptose unilateral é observada na paralisia do próprio músculo elevador da pálpebra, em lesões do nervo oculomotor (III) ou de seu ramo superior, e na síndrome de Horner. Na última condição, a ptose em geral está associada com miose e pode ser momentaneamente superada pela abertura forçada do olho.

Ptose bilateral sugere um distúrbio afetando o núcleo do nervo oculomotor (III), a junção neuromuscular (p. ex., miastenia grave) ou o músculo (p. ex., distrofia miotônica, ocular ou oculofaríngea).

Uma retração palpebral (elevação anormal da pálpebra superior) é observada no hipertireoidismo e na **síndrome de Parinaud**, causada por tumores na região pineal.

EXOFTALMIA

A protrusão anormal do olho para fora da órbita (**exoftalmia ou proptose**) é mais bem detectada ficando-se em pé atrás do paciente e olhando-se de cima para baixo sobre seus olhos. As causas incluem hipertireoidismo (doença de Graves, **Figura 7-11**), tumor de órbita ou pseudotumor orbital e fístula carotídea-cavernosa. Um sopro pode ser ouvido à auscultação sobre o olho proptótico em pacientes com fístula carotídea-cavernosa ou outras anomalias vasculares.



▲ **Figura 7-11** Oftalmopatia de Graves em uma mulher de 41 anos. Nota-se a protrusão do globo ocular direito.

MOVIMENTOS OCULARES

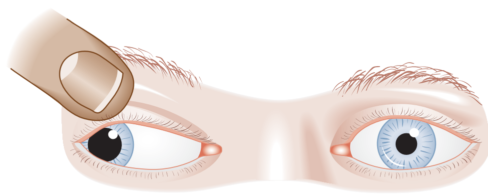
Excursão dos olhos e olhar

Paralisias oculares e paralisias do olhar são detectadas enquanto o paciente olha para cada uma das seis posições cardeais (Figura 7-5). Quando o movimento ocular voluntário está comprometido ou quando o paciente é incapaz de cooperar com o exame (p. ex., em caso de paciente comatoso), os movimentos oculares reflexos podem ser induzidos pelo teste dos **olhos de boneca** (**oculocefálico**) ou pelo teste **calórico com água fria** (**oculovestibular**) (Capítulo 3). Quando são observadas anormalidades, os músculos envolvidos são anotados, e a natureza da anormalidade é detectada de acordo com o esquema a seguir.

A. Paralisia ocular

Fraqueza de um ou mais músculos oculares resulta de lesões nucleares ou infranucleares (nervo, junção neuromuscular). Uma paralisia ocular não pode ser superada por estimulação calórica do movimento ocular. As lesões do nervo produzem padrões distintos de envolvimento muscular.

1. Paralisia do nervo oculomotor (III) – Uma lesão completa do nervo oculomotor produz fechamento do olho afetado em decorrência do comprometimento da função levantadora. Um levantamento passivo da pálpebra paralisada (**Figura 7-12**) mostra o olho

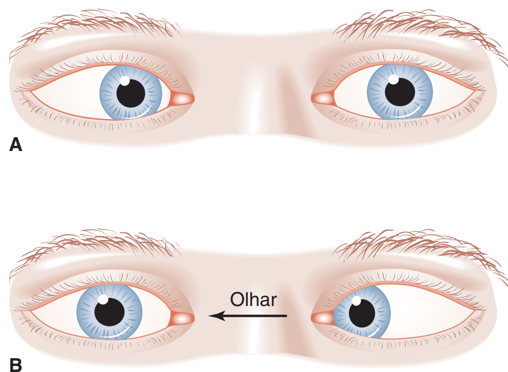


▲ **Figura 7-12** Achados clínicos na lesão do nervo oculomotor (III). Com a pálpebra ptótica elevada passivamente, o olho afetado (*direito*) encontra-se abduzido; ele não consegue aduzir. Durante a tentativa de olhar para baixo, o músculo oblíquo superior não afetado, que é inervado pelo nervo troclear (IV), gira o olho para dentro.

envolvido desviado para o lado da ação sem oposição do músculo reto lateral, que não é inervado pelo nervo oculomotor. A diplopia está presente em todas as direções do olhar, exceto para o olhar lateral em direção ao local do envolvimento. A função pupilar pode ser normal (pupila poupada) ou comprometida.

2. Paralisia do nervo troclear (IV) – Nas lesões do nervo troclear, que paralisam o músculo oblíquo superior, o olho envolvido está elevado durante o olhar primário (para a frente); a extensão da elevação aumenta durante a adução e diminui durante a abdução. A elevação é máxima quando a cabeça está inclinada, em direção ao lado do olho envolvido, e abolida durante a inclinação para o lado oposto (teste de inclinação da cabeça de Bielschowsky; **Figura 7-13**). A diplopia é mais acentuada quando o paciente olha para baixo com o olho afetado aduzido (como se olhasse para a ponta do próprio nariz). A inclinação espontânea da cabeça, visando diminuir ou corrigir a diplopia, está presente em cerca da metade dos pacientes com paralisias unilaterais e em muitos pacientes com paralisias bilaterais.

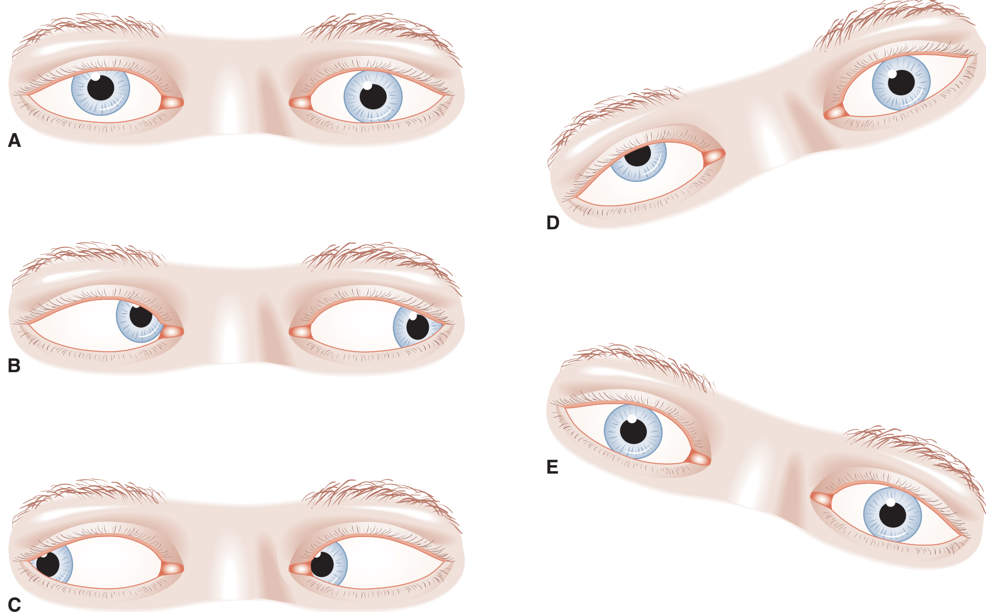
3. Paralisia do nervo abducente (VI) – Uma lesão do nervo abducente pode causar paralisia do músculo reto lateral, resultando em adução do olho envolvido em repouso e insuficiência da abdução pretendida (**Figura 7-14**). A diplopia ocorre com o olhar lateral para o lado do olho afetado.



▲ **Figura 7-14** Achados clínicos na lesão do nervo abducente (VI). O olho afetado (*direito*) está aduzido em repouso (**A**) e não pode ser abduzido (**B**).

B. Paralisia do olhar

A paralisia do olhar é a diminuição da capacidade de um par de músculos conjugados (músculos que operam em conjunto para mover os dois olhos em uma determinada posição) de mover os olhos em um olhar voluntário; ela é causada por lesões supranucleares no tronco cerebral ou no hemisfério cerebral. A paralisia do olhar, diferente da paralisia ocular, afeta ambos os olhos e geralmente pode ser superada pela estimulação calórica. A fisiopatologia e as causas dessa condição são discutidas mais detalhadamente na próxima se-



▲ **Figura 7-13** Achados clínicos na lesão do nervo troclear (IV). O olho afetado (*direito*) está elevado ao olhar para a frente (**A**). A extensão da elevação é aumentada com a adução (**B**) e diminuída com a abdução (**C**). A elevação aumenta com a cabeça inclinada para o lado afetado (**D**) e diminui com a cabeça inclinada na direção oposta (**E**).

ção, sobre distúrbios binoculares dos movimentos dos olhos. Um comprometimento leve do olhar para cima não é incomum em indivíduos normais mais idosos.

C. Oftalmoplegia internuclear

A oftalmoplegia internuclear (INO, de *internuclear ophthalmoplegia*) resulta de uma lesão do fascículo longitudinal medial, uma via ascendente no tronco cerebral, que se projeta do núcleo abducente (VI) para o núcleo do nervo oculomotor (III) contralateral. Consequentemente, as ações dos nervos abducente (VI) e oculomotor (III) durante o olhar voluntário ou o movimento induzido pelo teste calórico estão desacopladas. A excursão do olho é completa, mas a adução do olho contralateral está prejudicada (**Figura 7-15**). A INO não pode ser superada pela estimulação calórica, mas pode ser diferenciada da paralisia do nervo oculomotor (III), pois a adução está preservada durante a convergência. Essa condição geralmente é causada por esclerose múltipla ou acidente vascular de tronco cerebral.

D. Síndrome do um e meio

Uma lesão pontina afetando o fascículo longitudinal medial e a formação reticular pontina paramediana ipsilateral (centro do olhar lateral) produz uma síndrome que combina INO com uma incapacidade de olhar em direção ao lado da lesão (**Figura 7-16**). O olho ipsilateral está imóvel no plano horizontal, e o movimento do olho contralateral está restrito à abdução, que pode estar associada a nistagmo. As causas incluem infarto pontino, esclerose múltipla e hemorragia pontina.

Teste da diplopia

Quando o paciente se queixa de visão dupla (**diplopia**), o exame dos movimentos oculares deve ser usado para determinar sua base anatômica. Solicita-se ao paciente que fixe sua visão em um objeto, como uma lanterna acesa, em cada uma das seis posições cardeais do olhar (Figura 7-5). Com o olhar conjugado normal, a luz da lanterna cai no mesmo ponto sobre ambas as córneas; a falta de tal congruência confirma que o olhar não está conjugado. Quando o paciente percebe a diplopia em determinada direção do olhar, cada olho deve ser alternadamente coberto, e o paciente é solicitado a relatar qual das duas imagens desaparece.

A imagem mais deslocada na direção do olhar geralmente se refere ao olho fraco, pois a imagem não cairá sobre a fóvea. Uma variação desse procedimento é o **teste com vidro vermelho**, no qual um olho é coberto com um vidro, plástico ou celofane vermelho; isso permite a identificação do olho responsável por cada imagem.

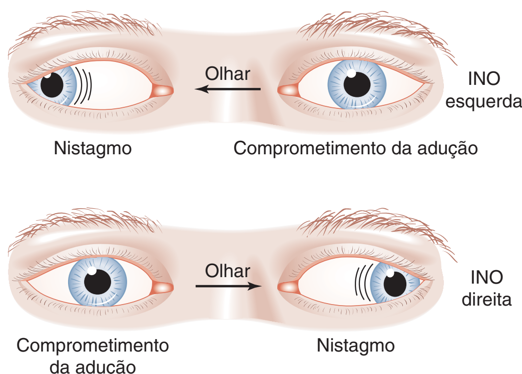


Figura 7-15 Movimentos oculares na oftalmoplegia internuclear (INO) resultante de uma lesão bilateral do fascículo longitudinal medial.

Nistagmo

Nistagmo é uma oscilação rítmica dos olhos. O **nistagmo pendular**, que normalmente tem seu início na infância, ocorre com velocidade igual em ambos os sentidos. O **nistagmo sacádico** é caracterizado por uma fase de movimento lento, seguida por uma fase rápida na direção oposta; a direção no nistagmo sacádico é especificada pela determinação da direção da fase rápida (p. ex., nistagmo batendo para a esquerda). O nistagmo sacádico em geral aumenta em amplitude com o olhar voltado na direção da fase rápida (lei de Alexander).

O nistagmo pode ocorrer nos extremos do olhar voluntário em indivíduos normais e também é um componente normal da resposta optocinética e da resposta à estimulação calórica dos movimentos oculares reflexos. Em outros cenários, no entanto, ele pode ser decorrente de fármacos anticonvulsivantes ou sedativos, ou de doenças do aparelho vestibular periférico, das vias vestibulares centrais ou do cerebelo.

Para detectar o nistagmo, os olhos devem ser observados na posição primária e em cada uma das posições cardeais do olhar (Figura 7-5). O nistagmo é descrito considerando-se a posição do olhar no qual ocorre, sua direção e amplitude, os fatores precipitantes, como as alterações na posição da cabeça, e os sintomas associados, como a vertigem.

Foram descritas muitas formas de nistagmo e oscilações oculares relacionadas, mas duas síndromes de **nistagmo patológico adquirido** certamente são as mais comuns.

A. Nistagmo evocado pelo olhar

O nistagmo evocado pelo olhar ocorre quando o paciente tenta olhar em uma ou mais direções distantes da posição primária. A fase rápida do nistagmo é em direção ao olhar. O nistagmo evocado pelo olhar

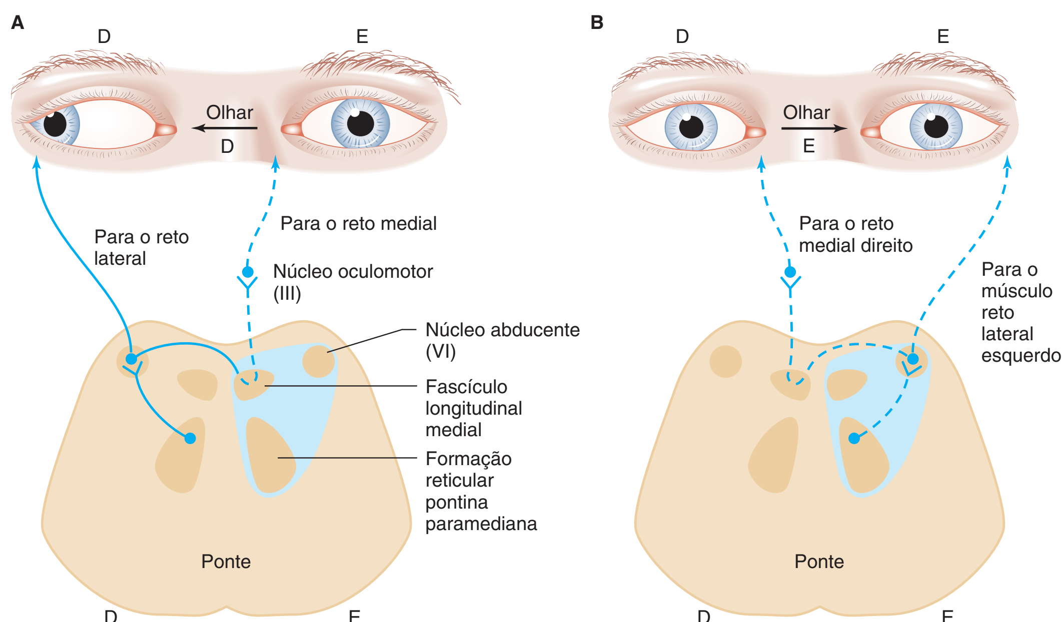


Figura 7-16 Síndrome do um e meio. Essa condição resulta de uma lesão pontina (*área sombreada*), envolvendo a formação reticular pontina paramediana (*centro do olhar lateral*) e o fascículo longitudinal medial e, algumas vezes, também o núcleo do nervo abducente (VI), e afetando as vias neuronais indicadas pelas linhas pontilhadas. A tentativa de olhar para longe do local da lesão (**A**) ativa o centro do olhar lateral direito e o núcleo abducente (VI); o reto lateral direito se contrai, e o olho direito abduz normalmente. O envolvimento do fascículo longitudinal medial interrompe a via para o núcleo oculomotor (III) esquerdo, e o olho esquerdo não aduz. Na tentativa de olhar para o lado da lesão (**B**), o centro do olhar lateral esquerdo não consegue ser ativado e os olhos não se movem. Existe uma paralisia (bilateral) completa em uma direção (na direção da lesão) e uma meia paralisia (unilateral) do olhar na outra direção (para longe do local da lesão), responsável pelo nome dessa síndrome.

em uma única direção é um sinal comum de paralisia ocular prévia ou paralisia ocular residual leve. O nistagmo multidirecional evocado pelo olhar é comumente um efeito de fármacos anticonvulsivantes ou sedativos, mas também pode resultar de disfunção cerebelar ou vestibular central.

B. Nistagmo vestibular

O **nistagmo vestibular periférico** causado por uma lesão do aparelho vestibular periférico é caracteristicamente unidirecional, horizontal ou horizontal e rotatório, com vertigem grave associada. Sua amplitude aumenta com o olhar em direção à fase rápida. O **nistagmo vestibular central**, por sua vez, pode ser bidirecional e puramente horizontal, vertical ou rotatório, e a vertigem acompanhante costuma ser leve. O **nistagmo posicional**, provocado por alterações na posição da cabeça, pode ocorrer nas lesões vestibulares centrais ou periféricas. As características de diferenciação mais úteis são a presença de perda auditiva ou zumbido com lesões periféricas e as anormalidades do trato corticospinal ou anormalidades adicionais de nervos cranianos nas lesões centrais.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA VISUAL

DISTÚRBIOS MONOCULARES

Síndromes comuns de perda visual monocular incluem dois distúrbios reversíveis e dois distúrbios irreversíveis. A **cegueira monocular transitória**, causada por isquemia do nervo óptico ou isquemia retiniana, tem início súbito e se resolve rapidamente. A **neurite óptica** produz uma perda visual subaguda, unilateral e dolorosa, com resolução parcial. Uma perda visual menos reversível e de início súbito ocorre na **neuropatia óptica isquêmica** idiopática e na **arterite de células gigantes** (**temporal**).

CEGUEIRA MONOCULAR TRANSITÓRIA

Esta condição, algumas vezes chamada de **amaurose fugaz**, se caracteriza por diminuição ou perda transitória unilateral da visão, que se desenvolve em segundos, permanece no máximo por 1 a 5 minutos e se resolve durante 10 a 20 minutos. Embora a causa desses episódios com frequência permaneça incerta, a pre-

sença do que parece ser um material embólico nas artérias retinianas durante os episódios sugere que estes êmbolos sejam a causa. Seu principal local de origem parece ser lesões ateroscleróticas na bifurcação carotídea, mas prolapsos da válvula mitral e outras fontes cardíacas de êmbolos podem produzir uma síndrome semelhante. O risco para infarto hemisférico subsequente está aumentado (14% em 7 anos) em pacientes com história de cegueira monocular transitória, mas é somente cerca da metade do risco em pacientes com ataques isquêmicos transitórios (AITs) hemisféricos. A avaliação diagnóstica e o tratamento de pacientes com cegueira monocular transitória se assemelham às recomendações para pacientes com AITs hemisféricos (Capítulo 13). Em pacientes com cegueira monocular transitória ou AITs e estenose de alto grau ($>$ 70%) da artéria carótida na angiografia (mas não com cegueira monocular transitória isolada), o tratamento com uma combinação de ácido acetilsalicílico e remoção cirúrgica da placa (endarterectomia) é superior ao ácido acetilsalicílico isoladamente.

NEURITE ÓPTICA

A inflamação do nervo óptico produz a síndrome da neurite óptica. A causa mais comum é a desmielinização (neurite óptica desmielinizante aguda). Causas menos comuns incluem inflamação parameníngea, meníngea ou intraocular, associada com infecções virais ou síndromes pós-virais. Causas raras incluem toxinas drogas (p. ex., metanol, etambutol), neurossífilis e deficiência de vitamina B_{12}. O comprometimento unilateral da acuidade visual ocorre em um período de horas a dias, tornando-se máximo dentro de uma semana. A perda visual está associada a cefaleia, sensibilidade dolorosa do globo ocular ou dor ocular em mais de 90% dos pacientes; a dor é exacerbada pelo movimento ocular.

No exame de campo visual, geralmente há um escotoma central (ponto cego) associado com diminuição da acuidade visual. O exame do fundo de olho mostra edema unilateral do disco óptico quando a cabeça do nervo está envolvida, mas é normal quando o processo inflamatório é posterior ao disco óptico (neurite retrobulbar), como é mais comum em doença desmielinizante. As pupilas têm tamanho igual, mas apresentam constrição menos pronunciada em resposta à iluminação do olho afetado (defeito pupilar aferente relativo; discutido anteriormente).

Um contraste difuso do nervo óptico na imagem por ressonância magnética (RM) contrastada com gadolíneo é típico de neurite óptica aguda desmielinizante, e lesões hiperintensas em T2 também são observadas no cérebro em 50 a 70% desses pacientes. Com um seguimento de 10 anos, cerca de 55% dos pacientes com uma ou mais lesões em T2, mas apenas cerca de 20% daqueles sem lesões em T2, desenvolvem esclerose múltipla.

Na neurite óptica desmielinizante aguda, a acuidade visual, em geral, mas não invariavelmente, melhora em 2 a 3 semanas, com eventual retorno ao normal ou à visão próxima do normal. Metilprednisolona intravenosa, 1 g/dia durante 3 a 5 dias, com ou sem redução gradual da prednisona oral de 1 mg/kg/dia durante 11 dias, pode acelerar a recuperação, mas não altera o resultado final ou a probabilidade de desenvolver esclerose múltipla. Dados em evolução apoiam o tratamento imunomodulador para a neurite óptica como provável esclerose múltipla, caso sejam observadas lesões desmielinizantes em uma RM (Figura 9-4).

NEUROPATIA ÓPTICA ISQUÊMICA ANTERIOR NÃO ARTERÍTICA

O infarto idiopático da porção anterior do nervo óptico é denominado neuropatia óptica isquêmica anterior, a qual ocorre após os 50 anos. A perda visual tem início súbito, geralmente indolor, sempre monocular e sem sintomas oculares premonitórios. O déficit visual costuma ser máximo no início e frequentemente subtotal; um defeito de campo visual em **altitude** (superior ou inferior) é típico. Em alguns casos, a evolução é falha ou progressiva.

O exame revela edema óptico ipsilateral, muitas vezes, com hemorragias peripapilares. Na ausência desse achado, o diagnóstico é frágil, e outras causas devem ser procuradas, como uma massa intracraniana em expansão ou meningite neoplásica.

Embora a neuropatia óptica isquêmica com frequência seja considerada como tendo origem aterosclerótica, não existe associação consistente com outros fatores de risco de doença cerebrovascular, como hipertensão, diabetes ou doença aterosclerótica da artéria carótida. Pacientes com neuropatia óptica isquêmica anterior têm um disco estruturalmente menor do que o normal; 25% evoluirão com afecção do outro olho dentro de 2 a 4 anos.

As tentativas de tratamento não têm sido bem-sucedidas. Quando o edema discal se resolve, a avaliação mostra uma atrofia óptica.

ARTERITE (TEMPORAL) DE CÉLULAS GIGANTES

Infarto arterítico da porção anterior do nervo óptico é a complicação mais devastadora da arterite de células gigantes ou arterite temporal. Esse distúrbio costuma ser acompanhado de sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, sudorese noturna, perda de peso, cefaleia (Capítulo 6) e, frequentemente, **polimialgia reumática** (Capítulo 9). Sensibilidade dolorosa no couro

cabeludo e claudicação mandibular podem ocorrer. A perda visual costuma ser súbita e com frequência é total, mas a isquemia retiniana transitória, imitando eventos embólicos, pode preceder o infarto do nervo óptico. Ao exame, o disco óptico parece edemaciado e pálido. As taxas de hemossedimentação e de proteína C-reativa estão aumentadas. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia de artéria temporal.

Os pacientes devem ser tratados imediatamente com corticosteroides (metilprednisolona, 1.000 mg/dia por via intravenosa por pelo menos três dias, seguida de prednisona, 60 a 80 mg/dia por via oral) para proteger a visão remanescente. A prednisona pode ser gradualmente reduzida durante vários meses, enquanto se monitora a taxa de hemossedimentação.

Como a arterite de células gigantes é tratável, é muito importante distinguir entre a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica e a arterite idiopática como causa da perda visual monocular. Pacientes com arterite de células gigantes tendem a ser mais idosos (idade entre 70 e 80 anos) e podem apresentar sinais premonitórios. As características diferenciais mais úteis são a taxa de hemossedimentação, que é superior a 50 mm/h (Westergren) na maioria dos pacientes com arterite de células gigantes, e a proteína C-reativa elevada.

DISTÚRBIOS BINOCULARES

PAPILEDEMA

Papiledema é um edema de disco bilateral passivo e indolor, associado com aumento da pressão intracraniana. Sintomas não específicos associados de aumento da pressão intracraniana incluem cefaleia, náusea, vômitos e diplopia decorrente de paralisia do nervo abducente (VI).

A velocidade com a qual o papiledema se desenvolve é ditada pela causa subjacente. Quando a pressão intracraniana aumenta subitamente, como na hemorragia subaracnóidea ou intracerebral, o edema de disco pode ser observado em questão de horas, mas na maioria dos casos a evolução leva dias. O papiledema pode requerer 2 a 3 meses para se resolver após restauração da pressão intracraniana normal.

O exame fundoscópico (Figura 1-11) revela (na ordem de início) borramento da camada de fibras nervosas, ausência de pulsações venosas (significando pressão intracraniana superior a cerca de 200 mmHg), hemorragias na camada de fibras nervosas, elevação da superfície discal, com borramento das margens, e hiperemia discal.

O papiledema requer avaliação urgente para localizar massa intracraniana e excluir papilite decorrente de carcinoma meníngeo, sarcoidose ou sífilis, que podem produzir um aspecto oftalmoscópico semelhante. Se uma lesão em massa intracraniana e outros distúrbios associados com hipertensão, listados na Tabela 6-5 (p. ex., trombose de seio venoso, policitemia, endocrinopatia, hipervitaminose A), forem excluídos por história, exame e tomografia computadorizada (TC) ou RM, e se a inflamação meníngea for excluída por exame do líquido cerebrospinal (LCS) e a pressão do LCS for elevada, é feito um diagnóstico por exclusão de **hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral)**. A forma idiopática, que é a mais comum, ocorre mais frequentemente em mulheres obesas em idade fértil. Embora esse distúrbio em geral seja autolimitado, a elevação prolongada da pressão intracraniana com papiledema pode levar à perda visual permanente.

Causas menos comuns de papiledema incluem doença cardíaca cianótica congênita e distúrbios associados com aumento da proteína no LCS, como tumor medular e polineuropatia inflamatória idiopática (síndrome de Guillain-Barré).

LESÕES QUIASMÁTICAS

As principais lesões que levam a comprometimento visual ao nível do quiasma óptico são tumores, especialmente aqueles de origem hipofisária. Outras causas incluem traumatismo, esclerose múltipla e aneurismas saculares. O padrão clássico de déficit visual causado por lesões do quiasma óptico é a **hemianopsia bitemporal** (Figura 7-7). Exceto na **apoplexia hipofisária** decorrente de hemorragia hipofisária aguda, a perda visual quiasmática tem início gradual, e o comprometimento resultante na percepção profunda ou nos campos visuais laterais pode não ser notado durante algum tempo. O envolvimento associado aos nervos oculomotor (III), troclear (IV), trigêmeo (V) ou abducente (VI) sugere expansão tumoral lateral dentro do seio cavernoso. Manifestações não oftálmicas de tumores hipofisários incluem cefaleia, acromegalia, amenorreia, galactorreia e síndrome de Cushing.

Cefaleia, anormalidades endócrinas e, ocasionalmente, visão borrada ou dupla podem ocorrer em pacientes com uma sela túrcica grande, mas nos quais não se encontra tumor, nem aumento da pressão intracraniana. Esta **síndrome da sela vazia** é mais comum em mulheres e ocorre principalmente entre a quarta e a sétima década de vida. O tratamento é sintomático.

LESÕES RETROQUIASMÁTICAS

Trato óptico e corpo geniculado lateral

As lesões do trato óptico e do corpo geniculado lateral geralmente são decorrentes de infarto. A anormalidade de campo visual resultante costuma ser

uma **hemianopsia homônima não congruente**; ou seja, o defeito de campo visual não é o mesmo nos dois olhos. Uma perda hemissensorial associada pode ocorrer com lesões talâmicas.

Radiações ópticas

As lesões das radiações ópticas produzem uma **hemianopsia homônima congruente** (bilateral e simétrica). A acuidade visual é normal na porção não afetada do campo visual. Com lesões no **lobo temporal**, onde a causa mais comum são os tumores, o déficit de campo visual é mais denso superiormente que inferiormente, resultando em uma **quadrantanopsia superior** (Figura 7-7).

Lesões afetando as radiações ópticas no **lobo parietal** podem ser decorrentes de tumor ou doença vascular e em geral estão associadas a fraqueza contralateral e perda sensorial. Um olhar preferencial é comum na fase aguda, com os olhos conjugadamente desviados para o local da lesão parietal. A anormalidade de campo visual é uma hemianopsia homônima completa ou **quadrantanopsia inferior** (Figura 7-7). Há um comprometimento da resposta optocinética a um estímulo visual movido em direção ao local da lesão, o que não acontece com lesões puras do lobo temporal ou occipital.

Córtex occipital

Lesões no córtex occipital geralmente produzem **hemianopsia homônima** afetando o campo visual contralateral. O paciente pode não estar ciente do déficit visual. Como a região do córtex occipital, no qual a mácula está representada, frequentemente é suprida pelos ramos das artérias cerebrais posterior e média (Figura 7-4), as anormalidades de campo visual causadas por lesões vasculares no lobo occipital podem **poupar a visão macular** (Figura 7-7). A mácula poupada também pode resultar da representação cortical bilateral da região macular do campo visual.

A causa mais comum de comprometimento visual no lobo occipital certamente é o infarto no território da artéria cerebral posterior. Malformações arteriovenosas (MAVs) do lobo occipital, angiografia vertebral e infarto limitante após parada cardíaca são causas menos comuns. Tumores ou MAVs no lobo occipital com frequência estão associados com alucinações visuais não formadas, que em geral são unilaterais, estacionárias ou em movimento, breves ou cintilantes, podendo ser coloridas ou não.

O envolvimento bilateral do lobo occipital produz **cegueira cortical**. As reações pupilares são normais e, como a mácula pode estar poupada bilateralmente, uma visão central (tunelizada) pode persistir. Com lesões mais extensas, pode ocorrer a negação da cegueira (**síndrome de Anton**).

DISTÚRBIOS DOS MOVIMENTOS OCULARES

PARALISIAS DO OLHAR

Lesões no córtex ou no tronco cerebral acima do nível do núcleo oculomotor (III) podem comprometer os movimentos conjugados dos olhos, produzindo distúrbios do olhar. Nas paralisias do olhar mais leves, os olhos podem se mover completamente, mas a velocidade ou a amplitude dos movimentos oculares rápidos está reduzida.

LESÕES HEMISFÉRICAS

Lesões hemisféricas agudas produzem um desvio tônico de ambos os olhos para o lado da lesão e para longe do lado da hemiparesia (**Figura 7-17**). Esse desvio do olhar pode durar vários dias em pacientes alertas (e um pouco mais em pacientes comatosos). Descargas convulsivas envolvendo os centros frontais do olhar também podem produzir desvio do olhar no movimento dos olhos para longe do foco irritativo. Quando o córtex motor ipsilateral também está envolvido, produzindo convulsões motoras focais, o paciente olha para o lado da atividade motora (Figura 7-17).

LESÕES MESENCEFÁLICAS

Lesões do mesencéfalo dorsal afetam o centro responsável pelo olhar voluntário para cima e, consequentemente, produzem paralisia do olhar para cima. Além disso, podem ocorrer todas ou algumas características da **síndrome de Parinaud**: movimentos oculares verticais reflexos com a manobra dos olhos de boneca ou fenômeno de Bell (elevação do olho com o fechamento palpebral), nistagmo (em especial ao olhar para baixo e geralmente associado com retração dos olhos), paralisia da acomodação, pupilas de tamanho médio e dissociação luz-perto.

LESÕES PONTINAS

Lesões de tronco cerebral ao nível dos centros pontinos do olhar levam a distúrbios do olhar conjugado horizontal. Paralisias do olhar decorrentes de envolvimento pontino (diferentes daquelas decorrentes de lesões hemisféricas), mais frequentemente, causam desvio ocular em direção à hemiparesia e não para longe dela (Figura 7-17), pois as vias corticobulbares, que regulam o olhar, cruzaram neste nível, mas as vias motoras descendentes não. As paralisias do olhar no tronco cerebral são caracteristicamente mais resistentes ao movimento dos olhos (por meio da manobra dos olhos de boneca ou estimulação calórica) do que as paresias hemisféricas do olhar. Além disso, as para-

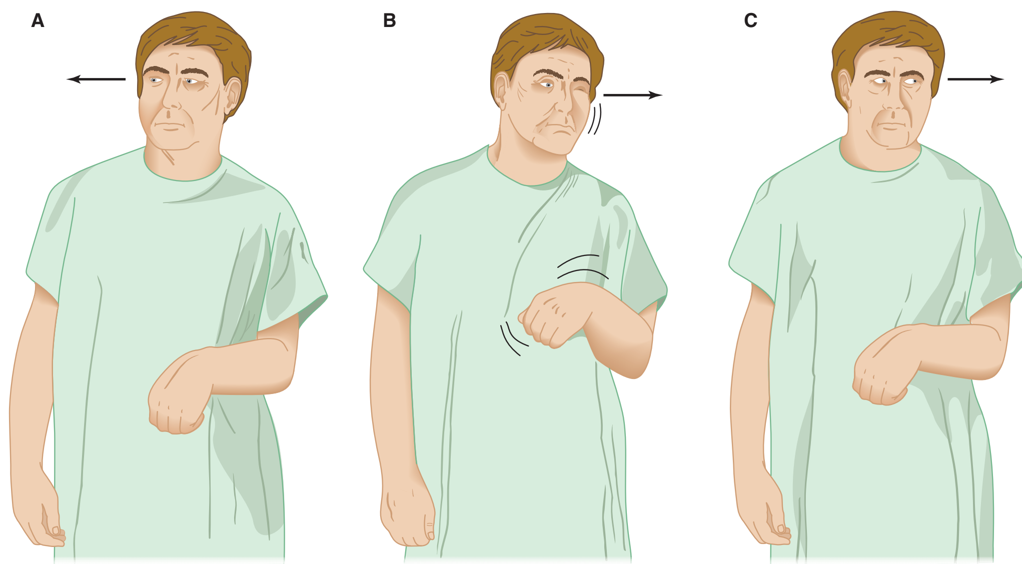


Figura 7-17 Distúrbios do olhar associados com lesões hemisféricas e do tronco cerebral. (**A**) Lesão destrutiva no lobo frontal do hemisfério cerebral direito. (**B**) Convulsão que se origina do lobo frontal do hemisfério cerebral direito. (**C**) Lesão destrutiva na ponte direita. As setas indicam a direção do olhar preferencial (para longe do lado hemiparético em **A** e em direção ao lado convulsivo ou hemiparético em **B** e **C**).

lisias do olhar decorrentes de lesões no tronco cerebral estão comumente associadas com paralisias do nervo abducente (VI), pois essas lesões com frequência também envolvem o núcleo do nervo abducente (VI).

OFTALMOPLEGIA INTERNUCLEAR

A **INO** resulta de lesões do **fascículo longitudinal medial** entre a região média da ponte e o núcleo do nervo oculomotor que desconectam o núcleo abducente (VI) do núcleo oculomotor (III) contralateral (Figura 7-6). O local da INO é denominado de acordo com o lado no qual existe o comprometimento da função do nervo oculomotor (III). Existe uma anormalidade característica, que consiste em olhar não conjugado com distúrbio da adução e nistagmo do olho em abdução (Figura 7-15).

Uma INO normalmente implica doença intrínseca do tronco cerebral. A causa mais comum, especialmente em adultos jovens e pacientes com envolvimento bilateral, é a esclerose múltipla. Em pacientes mais velhos e naqueles com envolvimento bilateral, é provável um acidente vascular cerebral. Essas duas causas englobam 80% ou mais de todos os casos. Causas mais raras incluem encefalite de tronco cerebral, tumores intrínsecos do tronco cerebral, siringobulbia, intoxicação por fármacos sedativos e encefalopatia de Wernicke. Como a miastenia grave pode imitar uma lesão do fascículo longitudinal medial, a miastenia deve ser excluída em pacientes com INO isolada.

PARALISIAS DO NERVO OCULAR

Lesões do nervo oculomotor (III)

Lesões do nervo oculomotor (III) podem ocorrer em vários níveis. As causas mais comuns estão listadas na **Tabela 7-3**; distúrbios oculomotores resultantes da diabetes são discutidos separadamente mais adiante.

Tronco cerebral

Dentro do tronco cerebral, outros sinais neurológicos permitem a localização da lesão; hemiplegia contralateral associada (síndrome de Weber) e ataxia contralateral (síndrome de Benedikt) são as síndromes vasculares mais comuns.

Espaço subaracnoide

Quando o nervo oculomotor (III) sai do tronco cerebral no espaço interpeduncular, passa a ser suscetível à lesão traumática e por aneurismas da artéria comunicante posterior. Tais lesões compressivas levam ao comprometimento do reflexo pupilar à luz, que tende a ser poupado nas lesões isquêmicas (p. ex., no diabetes).

Seio cavernoso

No seio cavernoso (**Figura 7-18**), o nervo oculomotor (III) costuma estar envolvido com os nervos troclear (IV) e abducente (VI) e com a primeira divisão (V1) e, algumas vezes, com a segunda divisão (V2) do nervo

Tabela 7-3 Causas de lesões dos nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI)[1, 2]

Causa	Nervo III	Nervo IV	Nervo VI	Múltiplos
	Porcentagem dos casos			
Desconhecida	24	32	26	12
Vasculopatia[3]	20	18	12	4
Aneurisma	16	1	4	8
Traumatismo	15	29	5	18
Neoplasia	13	5	22	36
Outras[4]	12	15	21	22

[1]Dados de Richards BW, Jones FR Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:489-496.
[2]Porcentagem de todos os casos por nervo: III, 25%; IV, 12%; VI, 43%; múltiplos, 13%.
[3]Inclui diabetes.
[4]Inclui (em ordem de frequência) congênita, neurocirúrgica, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, meningite ou encefalite, fístula carotídea-cavernosa, miastenia, enxaqueca oftalmoplégica, hidrocefalia, hemorragia subaracnóidea, malformação arteriovenosa, atrofia espinocerebelar, doença sinusal, irradiação, quimioterapia, herpes-zóster.

trigêmeo. Pode ocorrer uma síndrome de Horner. As lesões do nervo oculomotor (III) no seio cavernoso tendem a produzir déficits parciais que podem ou não poupar a pupila.

Órbita

Diferentes das lesões do seio cavernoso, as lesões orbitais que afetam o nervo oculomotor (III) com frequência estão associadas com envolvimento do nervo óptico (II) e exoftalmia; no entanto, os distúrbios da órbita e do seio cavernoso podem ser clinicamente indistinguíveis, exceto por TC ou RM.

LESÕES DO NERVO TROCLEAR (IV)

Traumatismo craniano, muitas vezes pequeno, é uma causa comum de paralisia isolada do nervo troclear (IV) (Tabela 7-3). Embora as paralisias trocleares em pacientes na meia-idade e mais idosos frequentemente sejam atribuídas a doença vascular ou diabetes, elas costumam ocorrer sem causa óbvia. Para pacientes com paralisia isolada do nervo troclear (IV) sem história de traumatismo e nos quais foram excluídos diabetes, miastenia, doença tireoidea e lesões de massa orbitais, a observação é a abordagem clínica apropriada.

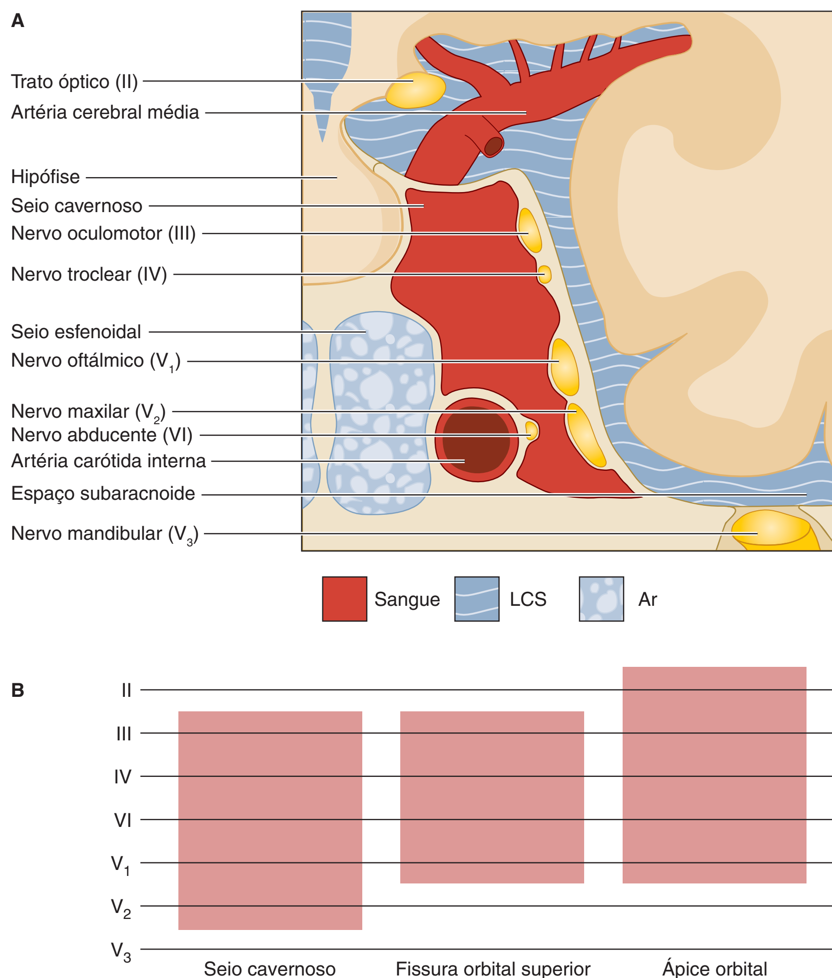
LESÕES DO NERVO ABDUCENTE (VI)

Pacientes com lesões do nervo abducente (VI) se queixam de diplopia decorrente de fraqueza do músculo reto lateral. Paralisias do músculo reto lateral podem ocorrer como resultado de distúrbios do próprio músculo ou do nervo abducente (VI), e cada uma dessas possibilidades deve ser investigada. As causas das lesões do nervo abducente (VI) estão resumidas na Tabela 7-3. Em pacientes mais idosos, o envolvimento do nervo abducente (VI) é mais frequentemente idiopático ou causado por doença vascular ou diabetes, mas a taxa de hemossedimentação deve ser determinada para excluir uma apresentação rara de arterite de células gigantes. A investigação radiológica da base do crânio está indicada para excluir carcinoma nasofaríngeo ou outros tumores. Na paralisia indolor do abducente, quando os exames citados estão normais, quando outros sintomas sistêmicos e neurológicos estão ausentes e quando a pressão intracraniana não está elevada, os pacientes podem ser seguidos de modo conservador. Um ensaio de prednisona (60 mg/dia por via oral durante cinco dias) pode produzir um alívio dramático na paralisia dolorosa do nervo abducente (VI), dando suporte a um diagnóstico provisório de inflamação da fissura orbital superior (**síndrome da fissura orbital superior**) ou do seio cavernoso (**síndrome de Tolosa-Hunt**). Dor persistente a despeito de tratamento com esteroides deve levar à investigação do seio cavernoso por TC ou RM, seguida, em alguns casos, de angiografia. A presença de uma síndrome de Horner concorrente localiza a lesão subjacente no seio cavernoso.

OFTALMOPLEGIAS DIABÉTICAS

Uma lesão isolada dos nervos oculomotor (III), troclear (IV) ou abducente (VI) pode ocorrer em pacientes portadores de diabetes melito; procedimentos não invasivos de imagem (TC ou RM) não revelam anormalidades. As lesões diabéticas do nervo oculomotor (III) se caracterizam por **poupar a pupila**, o que comumente é atribuído ao infarto da porção central do nervo, poupando as fibras mais perifericamente situadas, que medeiam a constrição pupilar. Paralisias oculomotoras que poupam a pupila também podem ser observadas com lesões compressivas, infiltrativas ou inflamatórias do nervo oculomotor (III), ou com infartos, hemorragias ou tumores que afetam o núcleo ou o fascículo oculomotor (III) dentro do mesencéfalo. A dor, quando presente, pode ser grave o suficiente para sugerir expansão aneurismática como diagnóstico provável.

No diabetes conhecido, uma oftalmoplegia dolorosa com exoftalmia e acidose metabólica requer atendimento urgente para determinar a possibilidade de infecção fúngica do seio paranasal, da órbita ou do seio cavernoso por **mucormicose**. O diagnóstico costuma ser feito por biópsia da mucosa nasal. É necessário um tratamento urgente com anfotericina B e debridamento cirúrgico do tecido necrótico.



▲ **Figura 7-18** Posição dos nervos cranianos no seio cavernoso e estruturas adjacentes. (**A**) Incidência coronal pelo seio cavernoso, com a linha média à esquerda e o lobo temporal à direita. (**B**) Localização dos nervos cranianos durante seu trajeto anterior (***da esquerda para a direita***) em relação ao seio cavernoso, à fissura orbital superior e ao ápice orbital. Nota-se que uma lesão no seio cavernoso poupa os nervos óptico (II) e mandibular (V_3), uma lesão na fissura orbital superior poupa adicionalmente o nervo maxilar (V_2), e uma lesão no ápice orbital poupa tanto V_2 como V_3, mas pode envolver II.

OFTALMOPLEGIAS DOLOROSAS

Disfunção de um ou mais nervos motores oculares com dor acompanhante pode ser produzida por lesões localizadas em qualquer local da fossa posterior até a órbita (**Tabela 7-4**). A evolução deve consistir em documentação cuidadosa da evolução clínica, inspeção e palpação do globo para proptose (localização do processo na órbita ou no seio cavernoso anterior), ausculta sobre o globo ocular para detectar um sopro (apoiando o diagnóstico de fístula carotídea-cavernosa ou outra anomalia vascular) e rastreamento para diabetes. Exames laboratoriais cuidadosos incluem glicemia, TC ou RM da órbita, arteriografia carotídea e venografia orbital.

O tratamento desses distúrbios é ditado pelo diagnóstico específico. Uma inflamação idiopática da órbita (síndrome de Tolosa-Hunt) responde dramaticamente a corticosteroides (prednisona 60 a 100 mg/dia por via oral). No entanto, a dor e os sinais oculares associados a algumas neoplasias também podem melhorar transitoriamente durante o tratamento com corticosteroides, de modo que um diagnóstico etiológico específico pode depender da biópsia.

MIASTENIA GRAVE

A miastenia grave eventualmente envolve os músculos oculares em 90% dos pacientes; mais de 60% apresentam envolvimento dos músculos oculares. A

Tabela 7-4 Causas de oftalmoplegia dolorosa

Órbita
Pseudotumor orbital Sinusite Tumor (primário ou metastático) Infecção (bacteriana ou fúngica)
Seio cavernoso
Síndrome de Tolosa-Hunt (inflamação granulomatosa idiopática) Tumor (primário ou metastático) Fístula ou trombose carotídea-cavernosa Aneurisma
Sela túrcica e fossa posterior
Tumor ou apoplexia hipofisária Aneurisma Tumor metastático
Outras
Diabetes Enxaqueca Arterite de células gigantes

síndrome é indolor, as respostas pupilares geralmente são normais, e não existem anormalidades sensoriais. O diagnóstico é confirmado por uma resposta positiva ao edrofônio intravenoso (Tensilon). Detalhes do distúrbio são discutidos no Capítulo 9. O distúrbio clássico está associado com fadiga da posição palpebral normal, e a pálpebra pode apresentar uma retração característica.

MIOPATIAS OCULARES

As miopatias oculares são síndromes não dolorosas que poupam a função pupilar e geralmente são bilaterais. A mais comum é a miopatia do **hipertireoidismo**, uma causa de visão dupla que começa na meia-idade ou mais tarde. Muitos pacientes são clinicamente eutireóideos por ocasião do diagnóstico. Visão dupla durante a tentativa de elevar o globo ocular é o sintoma mais comum, mas, em casos leves, existe retração palpebral durante o olhar fixo ou um retardo palpebral durante movimentos oculares rápidos para cima e para baixo. O diagnóstico pode ser confirmado por meio do teste de ducção forçada, que detecta resistência mecânica ao movimento forçado do globo ocular anestesiado na órbita. Essa miopatia restritiva geralmente é autolimitada. O paciente deve ser encaminhado para exame da função tireóidea e tratado para hipertireoidismo, caso seja apropriado.

As **oftalmoplegias externas progressivas** são um grupo de síndromes caracterizadas pelo comprometimento lento, progressivo e simétrico dos movimentos oculares, que não pode ser superado pela estimulação calórica. A função pupilar está poupada e não há dor. Esse quadro clínico pode ser produzido por uma **distrofia muscular ocular** ou **oculofaríngea**. Uma oftalmoplegia externa progressiva, associada com contração miotônica à percussão de grupos musculares (classicamente, o grupo tenar na palma da mão), sugere o diagnóstico de **distrofia miotônica**. Na **síndrome de Kearns-Sayre-Daroff**, que foi associada com deleções no DNA mitocondrial muscular, a oftalmoplegia externa progressiva está acompanhada de degeneração pigmentar da retina, defeitos na condução cardíaca, ataxia cerebelar e proteína aumentada no LCS. A biópsia muscular mostra fibras vermelhas irregulares, que refletem a presença de uma mitocôndria anormal. Os distúrbios que simulam uma oftalmoplegia externa progressiva incluem paralisia supranuclear progressiva e doença de Parkinson, mas, nessas condições, o comprometimento dos movimentos oculares (geralmente verticais) pode ser superado pela estimulação oculocefálica ou calórica.

REFERÊNCIAS

Antonio-Santos AA, Eggenberger ER. Medical treatment options for ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:468-478.

Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:47-63.

Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2009;360:994-1001.

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992;326:581-588.

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1764-1769.

Bird HA. Criteria for polymyalgia rheumatica. Tale without end. *J Rheumatol.* 2008;35:188-189.

Brass SD, Zivadinov R, Bakshi R. Acute demyelinating optic neuritis: a review. *Front Biosci.* 2008;13:2376-2390.

Caballero PEJ, Candela MS, Alvarez CIC, Tejerina AA. Chronic progressive external ophthalmoplegia: a report of 6 cases and a review of the literature. *Neurologist.* 2007;13:33-36.

De Schryver EL, Algra A, Donders RC, van Gijn J, Kappelle LJ. Type of stroke after transient monocular blindness or retinal infarction of presumed arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:734-738.

Fernández S, Godino O, Martínez-Yélamos S, et al. Cavernous sinus syndrome: a series of 126 patients. *Medicine* (Baltimore). 2007;86:278-281.

Fisher CM. Some neuroophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30:383-392.

Friedman DI. Pearls: diplopia. *Semin Neurol.* 2010;30:54-65.

Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1409-1422.

Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:359-394.

Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, et al. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine* (Baltimore). 2007;86:233-241.

Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell art-eritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:417-422.

Keane JR. The pretectal syndrome: 206 patients. *Neurology*. 1990;40:684-690.

Keane JR. Fourth nerve palsy: historical review and study of 215 inpatients. *Neurology*. 1993;43:2439-2443.

Keane JR. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases. *Arch Neurol.* 1996;53:967-971.

Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol*. 2005;62:714-717.

Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol*. 2005;62:1714-1717.

Keane JR. Triplopia: thirteen patients from a neurology inpatient service. *Arch Neurol*. 2006;63:388-389.

Keane JR. Bilateral ocular paralysis: analysis of 31 inpatients. *Arch Neurol*. 2007;64:178-180.

Lutt JR, Lim LL, Phal PM, Rosenbaum JT. Orbital inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:207-222.

Melson MR, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The diagnosis of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis*. 2007;4:128-142.

Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:16-21.

Prasad S, Volpe NJ. Paralytic strabismus: third, fourth, and sixth nerve palsy. *Neurol Clin*. 2010;28:803-833.

Reede DL, Garcon E, Smoker WR, Kardon R. Horner's syndrome: clinical and radiographic evaluation. *Neuroimaging Clin North Am*. 2008;18:369-385.

Rucker JC. An update on acquired nystagmus. *Semin Ophthalmol.* 2008;23:91-97.

8 Distúrbios do equilíbrio

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

Equilíbrio é a capacidade de manter a orientação do corpo e de suas partes em relação ao espaço externo. Ele depende de informações visuais, labirínticas e proprioceptivas somatossensoriais e de sua integração no tronco cerebral e no cerebelo. Os distúrbios do equilíbrio resultam de doenças que afetam as vias vestibulares centrais ou periféricas, o cerebelo ou as vias sensoriais envolvidas na propriocepção. Tais distúrbios geralmente se apresentam com um dos dois problemas clínicos: **vertigem** ou **ataxia**.

VERTIGEM

Vertigem é a ilusão de movimento do corpo ou do ambiente. Ela pode estar associada com outros sintomas, como **impulsão** (a sensação de que o corpo está sendo arremessado ou puxado no espaço), **osciloscopia** (uma ilusão visual de movimento para trás e para a frente), náusea, vômitos ou marcha atáxica.

A vertigem deve ser distinguida da **tontura** não vertiginosa, que inclui sensações de atordoamento, fraqueza e tontura não associadas com uma ilusão de movimento. Diferentes da vertigem, essas sensações são produzidas por condições que privam o cérebro de sangue, oxigênio ou glicose (p. ex., estimulação vagal excessiva, hipotensão ortostática, arritmia cardíaca, isquemia miocárdica, hipoxia ou hipoglicemia) e podem culminar em perda da consciência (**síncope**; Capítulo 12).

O primeiro passo no diagnóstico diferencial da vertigem é localizar o processo patológico às vias vestibulares periféricas ou centrais (**Figura 8-1**). Certas características da vertigem, incluindo a presença de quaisquer anormalidades associadas, podem ajudar a diferenciar entre causas centrais e periféricas (**Tabela 8-1**).

VERTIGEM PERIFÉRICA

Lesões vestibulares **periféricas** afetam o **labirinto** da orelha interna ou a divisão vestibular do **nervo vestibulococlear** (**VIII**). A vertigem causada por lesões periféricas tende a ser intermitente, durar curtos períodos e produzir menos desconforto que a vertigem de origem central (ver próxima seção). **Nistagmo** (oscilações rítmicas dos globos oculares) sempre está presente na vertigem periférica; ele geralmente é unidirecional e nunca vertical. Lesões periféricas comumente produzem sintomas adicionais de disfunção da orelha interna ou do nervo vestibulococlear (VIII), como **perda auditiva** e **zumbido** (a ilusão de escutar um som inexistente, como uma campainha na orelha).

VERTIGEM CENTRAL

A vertigem originada no sistema nervoso central costuma resultar de lesões que afetam os **núcleos vestibulares** do tronco cerebral ou suas conexões; raramente, a vertigem pode ser produzida por uma lesão cerebral cortical, como quando ocorre como sintoma de crises parciais complexas (Capítulo 12).

A vertigem central pode ocorrer com ou sem **nistagmo**; na presença de nistagmo, este pode ser vertical, unidirecional ou multidirecional e pode ter caráter diferente nos dois olhos. (Nistagmo vertical é uma oscilação no plano vertical; nistagmo produzido pelo olhar para cima ou para baixo não se encontra, necessariamente, no plano vertical.) Vertigem por lesões cerebrais pode ser acompanhada de sinais intrínsecos do tronco cerebral ou sinais cerebelares, como **déficits motores ou sensoriais**, **hiper-reflexia**, **respostas extensoras plantares**, **disartria** ou **ataxia de membros**.

ATAXIA

Ataxia é a incoordenação ou o desajeitamento de movimentos que não resulta de fraqueza muscular. Pode ser causada por distúrbios vestibulares, cerebelares ou sensoriais (proprioceptivos). A ataxia pode afetar o movimento ocular, a fala (produzindo disartria), membros individuais, o tronco, a postura ou a marcha (**Tabela 8-2**).

ATAXIA VESTIBULAR

As mesmas lesões centrais ou periféricas que causam vertigem central ou periférica (ver seção anterior) também podem produzir ataxia vestibular. **Nistagmo** com frequência está presente, sendo geralmente unilateral e mais pronunciado ao olhar para longe do lado do envolvimento vestibular. A disartria não é um componente da ataxia vestibular. A ataxia vestibular é **dependente da gravidade**: a incoordenação dos membros somente se torna aparente quando o paciente tenta ficar de pé ou andar.

ATAXIA CEREBELAR

A ataxia cerebelar é produzida por lesões do **cerebelo** ou de suas conexões aferentes ou eferentes nos **pedúnculos cerebelares**, no **núcleo rubro**, na **ponte** ou na **medula espinal** (**Figura 8-2**). Em decorrência da conexão cruzada entre o córtex cerebral frontal e o cerebelo, a doença frontal unilateral também pode imitar ocasionalmente um distúrbio do hemisfério cerebelar contralateral. As manifestações clínicas da ataxia cerebelar consistem em irregularidades na taxa, no ritmo, na amplitude e na força dos movimentos voluntários.

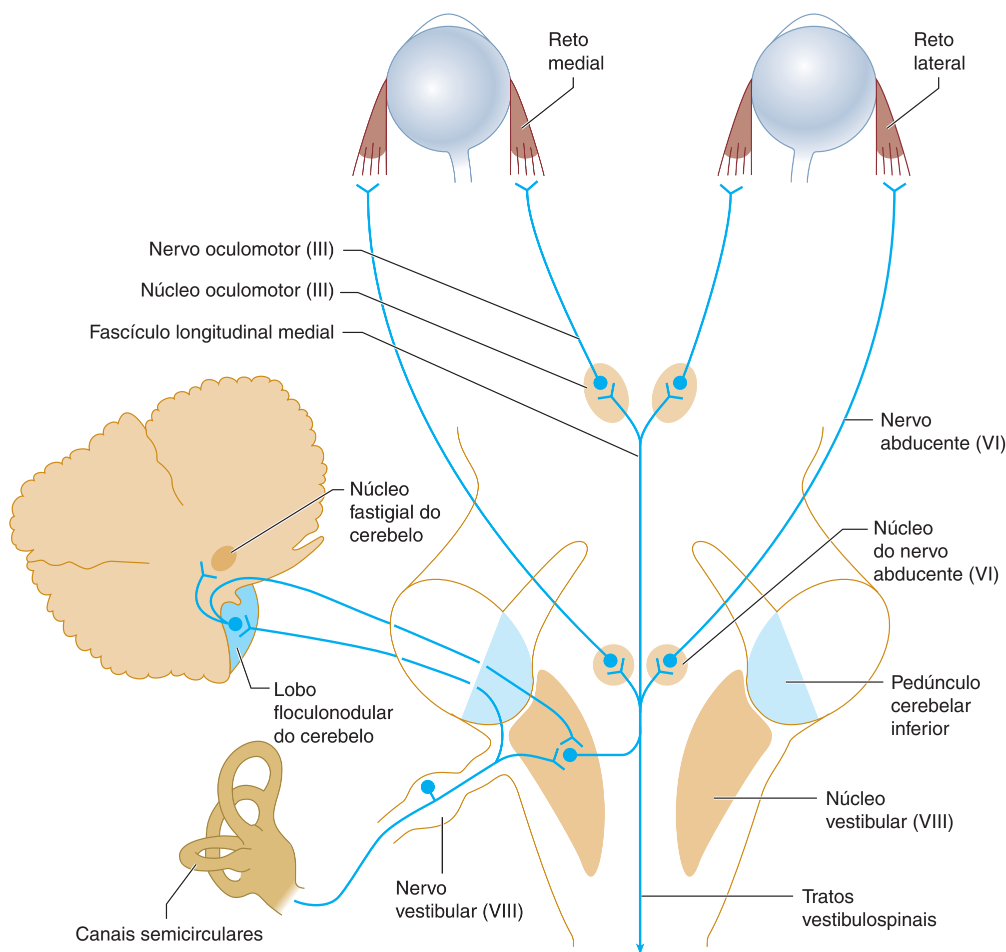


Figura 8-1 Via vestibular periférica e central. O nervo vestibular termina no núcleo vestibular no tronco cerebral e em estruturas cerebelares da linha média, que se projetam para o núcleo vestibular. De lá, vias bilaterais no fascículo longitudinal medial ascendem até o núcleo abducente (VI) e o núcleo oculomotor (III) e descendem para a medula espinal (tratos vestibulospinais).

Hipotonia

A ataxia cerebelar costuma estar associada com hipotonia, que resulta na manutenção de uma postura defeituosa. Os membros são facilmente deslocados com uma força relativamente pequena e, quando balançados pelo examinador, exibem uma maior amplitude de movimento. A variação do balanço do braço durante a caminhada também pode estar aumentada. Os reflexos tendinosos assumem uma qualidade **pendular**, de modo que várias oscilações do membro podem ocorrer depois que o reflexo é provocado, embora nem a força nem a frequência do reflexo estejam aumentadas. Quando os músculos estão contraídos contra uma resistência que, então, é removida, o músculo antagonista não **controla** o movimento e o relaxamento muscular compensatório não inicia prontamente. Isso resulta em um movimento de **rebote** do membro.

Incoordenação

Além da hipotonia, a ataxia está associada com incoordenação dos movimentos voluntários. Movimentos simples apresentam um retardo no início, e suas frequências de aceleração e desaceleração estão aumentadas. A frequência, o ritmo, a amplitude e a força dos movimentos flutuam, produzindo um aspecto irregular. Como essas irregularidades são mais pronunciadas durante o início e o término do movimento, suas manifestações clínicas mais óbvias incluem a **dismetria terminal**, ou “superação” quando o membro é dirigido para um alvo, e um **tremor intencional** quando o membro se aproxima do alvo. Movimentos

Tabela 8-1 Características das vertigens periférica e central

	Periférica	Central
Vertigem	Frequentemente intermitente; grave	Frequentemente constante; geralmente menos grave
Nistagmo	Sempre presente; unidirecional, nunca vertical	Pode estar ausente; uni ou bidirecional, mas pode ser vertical
Perda auditiva ou zumbido	Frequentemente presente	Raramente presente
Sinais intrínsecos do tronco cerebral ou do cerebelo[1]	Ausente	Geralmente presente

[1]Déficits motores ou sensoriais, hiper-reflexia, respostas extensoras plantares, disartria ou ataxia de membros.

mais complexos tendem a ser decompostos em uma série de movimentos individuais sucessivos, em vez de um único ato motor desenvolto (**assinergia**). Os movimentos que envolvem rápidas alterações de direção ou maior complexidade fisiológica, como andar, são os mais gravemente afetados.

Anormalidades dos movimentos oculares

Em decorrência do papel proeminente do cerebelo no controle dos movimentos dos olhos, as anormalidades oculares são uma consequência frequente de doença cerebelar. Essas anormalidades incluem **nistagmo** e oscilações oculares relacionadas, **paresia do olhar** e anormalidades dos movimentos sacádicos e de busca.

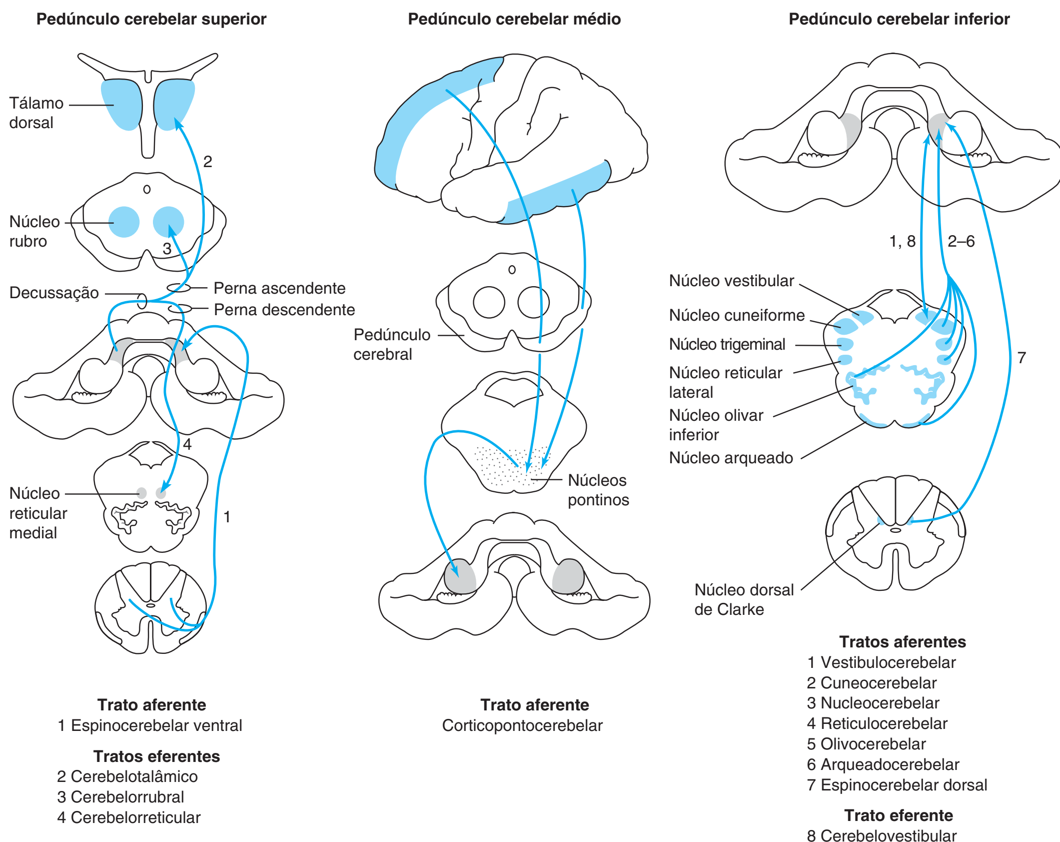
Base anatômica dos sinais clínicos

Várias regiões anatômicas do cerebelo (**Figura 8-3**) são funcionalmente distintas, correspondendo à organização somatotópica de suas conexões motoras, sensoriais, visuais e auditivas (**Figura 8-4**).

1. **Lesão da linha média** – A região média do cerebelo – o verme e o lobo floculonodular e seu núcleo subcortical associado (fastigial) – está envolvida no controle das funções axiais, incluindo os movimentos oculares, a postura da cabeça e do tronco, a postura corporal e a marcha. Portanto, a doença cerebelar de linha média resulta em uma síndrome clínica caracterizada por **nistagmo** e outros distúrbios da motilidade ocular, **disartria**, oscilação da cabeça e do tronco (**titubeação**), instabilidade da postura e **marcha atáxica** (**Tabela 8-3**). O envolvimento seletivo do verme cerebelar superior, como costuma ocorrer na degeneração cerebelar alcoólica, produz exclusiva ou principalmente ataxia da marcha, como previsto a partir do mapa somatotópico do cerebelo (Figura 8-4).
2. **Lesões hemisféricas** – As zonas laterais do cerebelo (hemisférios cerebelares) ajudam a coordenar os movimentos e a manter o tônus nos membros ipsilaterais. Os hemisférios também têm um papel na regulação do olhar ipsilateral. Distúrbios afetando um hemisfério cerebelar causam **hemiataxia ipsilateral** e hipotonia dos membros, assim como nistagmo e **paresia transitória do olhar ipsilateral** (incapacidade de olhar voluntariamente na direção do lado afetado). O envolvimento da

Tabela 8-2 Características das ataxias vestibular, cerebelar e sensorial

	Vestibular	Cerebelar	Sensorial
Vertigem	Presente	Pode estar presente	Ausente
Nistagmo	Presente	Frequentemente presente	Ausente
Disartria	Ausente	Pode estar presente	Ausente
Ataxia de membros	Ausente	Geralmente presente (um membro, unilateral, somente pernas ou todos os membros)	Presente (geralmente pernas)
Postura	O paciente pode ser capaz de permanecer em pé com os pés juntos; em geral, piora com os olhos fechados	O paciente é incapaz de ficar em pé com os pés juntos e com os olhos abertos ou fechados	O paciente com frequência é capaz de permanecer em pé com os pés juntos e com os olhos abertos, mas não com os olhos fechados (sinal de Romberg)
Sensibilidade vibratória e posicional	Normal	Normal	Comprometida
Reflexo do tendão do calcâneo (aquileu)	Normal	Normal	Deprimido ou ausente



▲ **Figura 8-2** Conexões cerebelares nos pedúnculos cerebelares superior, médio e inferior. Os pedúnculos são indicados por áreas sombreadas em cinza, e as áreas para onde e de onde se projetam são indicadas por sombreamento azul.

porção medial (paravermiana) de cada hemisfério cerebelar também pode produzir **disartria**.

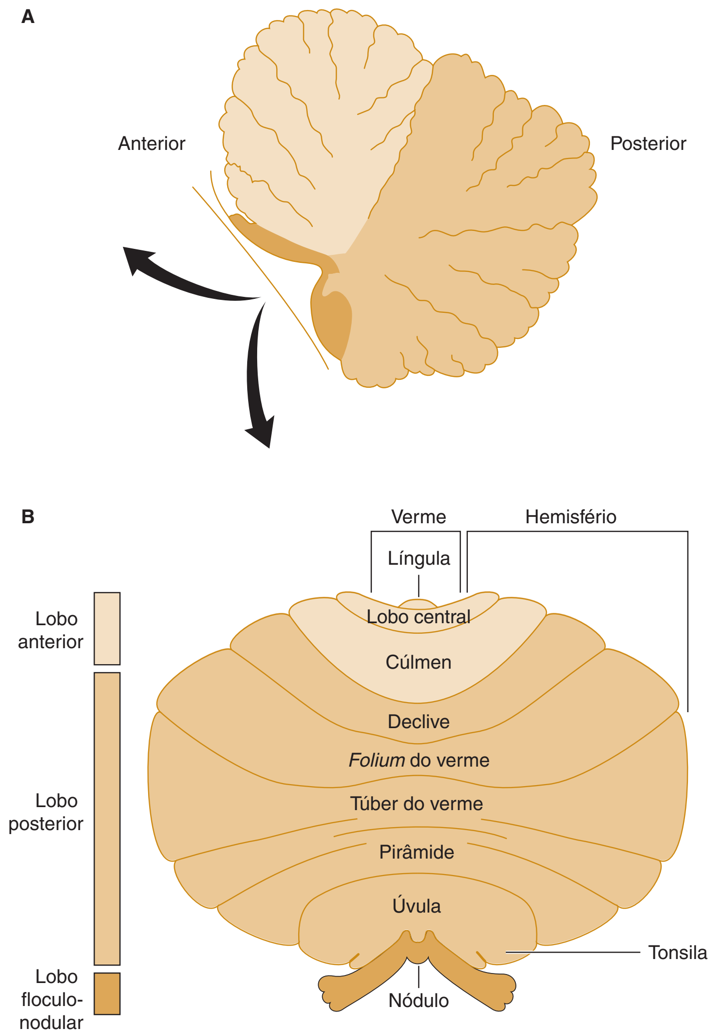
3. **Doença difusa** – Muitos distúrbios cerebelares – normalmente condições tóxicas, metabólicas e degenerativas – afetam difusamente o cerebelo. Nesses estados, o quadro clínico combina as características de doença da linha média com doença hemisférica bilateral.

ATAXIA SENSORIAL

A ataxia sensorial resulta de distúrbios que afetam as vias proprioceptivas em nervos sensitivos periféricos, raízes sensoriais, colunas posteriores da medula espinal ou lemnisco medial. Lesões de lobo talâmico e parietal são causas raras de hemiataxia sensorial contralateral.

As sensações de posição e movimento articular (**cinestesia**) se originam nos corpúsculos de Pacini e nas terminações nervosas não capsuladas em cápsulas articulares, ligamentos, músculos e periósteo. Tais sensações são transmitidas por fibras A fortemente mielinizadas dos neurônios primários aferentes, que entram no cordão dorsal da medula espinal e ascendem não cruzadas nas colunas posteriores (**Figura 8-5**). A informação proprioceptiva das pernas é transmitida no fascículo grácil medialmente localizado, e a informação proveniente dos braços é transmitida no fascículo cuneiforme, situado mais lateralmente. Esses tratos fazem sinapse nos neurônios de segunda ordem no núcleo grácil e no núcleo cuneiforme na medula inferior. Os neurônios de segunda ordem decussam como fibras arqueadas internas e ascendem no lemnisco medial contralateral. Eles terminam no núcleo ventral posterior do tálamo, a partir de onde neurônios de terceira ordem se projetam para o córtex parietal.

A ataxia sensorial da polineuropatia ou lesões de coluna posterior afeta, em geral, a marcha e as pernas de maneira simétrica; os braços estão envolvidos em menor extensão ou são completamente poupados. O exame revela comprometimento da sensibilidade da **posição articular** nos membros afetados, e a **sensibilidade vibratória** também costuma estar comprometida. Vertigem, nistagmo e disartria estão caracteristicamente ausentes.



▲ **Figura 8-3** Divisões anatômicas do cerebelo na incidência mediossagital (**A**) ou sem dobras (***setas***) e observadas posteriormente (**B**).

HISTÓRIA

SINAIS E SINTOMAS

Vertigem

A vertigem verdadeira deve ser distinguida de uma sensação de atordoamento ou sensação pré-síncope. A vertigem é descrita como se estar rodando, girando ou em movimento, mas quando a descrição é vaga, o paciente deve ser questionado especificamente se o sintoma está associado a uma **sensação de movimento**.

As circunstâncias sob as quais os sintomas ocorrem também podem ser úteis do ponto de vista diagnóstico. A vertigem com frequência é desencadeada por alterações na posição da cabeça. A ocorrência de sintomas ao levantar de um decúbito prolongado é uma característica comum da hipotensão ortostática, que pode ser imediatamente aliviada com o paciente permanecendo sentado ou deitado. A hipotensão ortostática e outros estados de hipoperfusão cerebral podem levar à perda da consciência, que raramente está associada com a vertigem verdadeira.

Sintomas associados com vertigem podem ajudar a localizar o local da lesão causal. Perda auditiva ou zumbido sugerem fortemente um distúrbio do aparelho vestibular periférico (labirinto ou nervo vestibulococlear [VIII]). Disartria, disfagia, diplopia ou fraqueza focal, perda sensorial afetando a face ou

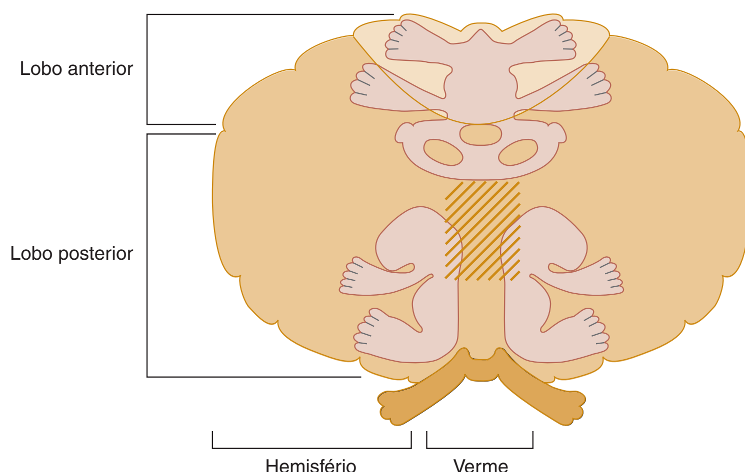


Figura 8-4 Organização funcional do cerebelo. A incidência é similar àquela da Figura 8-3B, mas é de um cerebelo de macaco e não humano. Os três homúnculos representam áreas para onde se projetam estímulos proprioceptivos e tácteis, e as listras representam áreas para onde se projetam estímulos auditivos e visuais.

os membros aponta para uma provável lesão central (tronco cerebral).

Ataxia

Ataxia associada à vertigem sugere um distúrbio vestibular, enquanto ataxia com dormência ou formigamento nas pernas é comum em pacientes com ataxia sensorial. Como déficits proprioceptivos podem, em alguma extensão, ser compensados por outras informações sensoriais, pacientes com ataxia sensorial podem relatar que seu equilíbrio melhora quando veem seus pés durante a marcha ou quando usam uma bengala ou o braço de outra pessoa como apoio. Eles também percebem que sua instabilidade piora muito no escuro e podem ter dificuldade especial para descer escadas.

INÍCIO E EVOLUÇÃO TEMPORAL

O modo de início e o tempo de evolução podem ajudar a identificar a causa de um distúrbio de equilíbrio.

Súbito

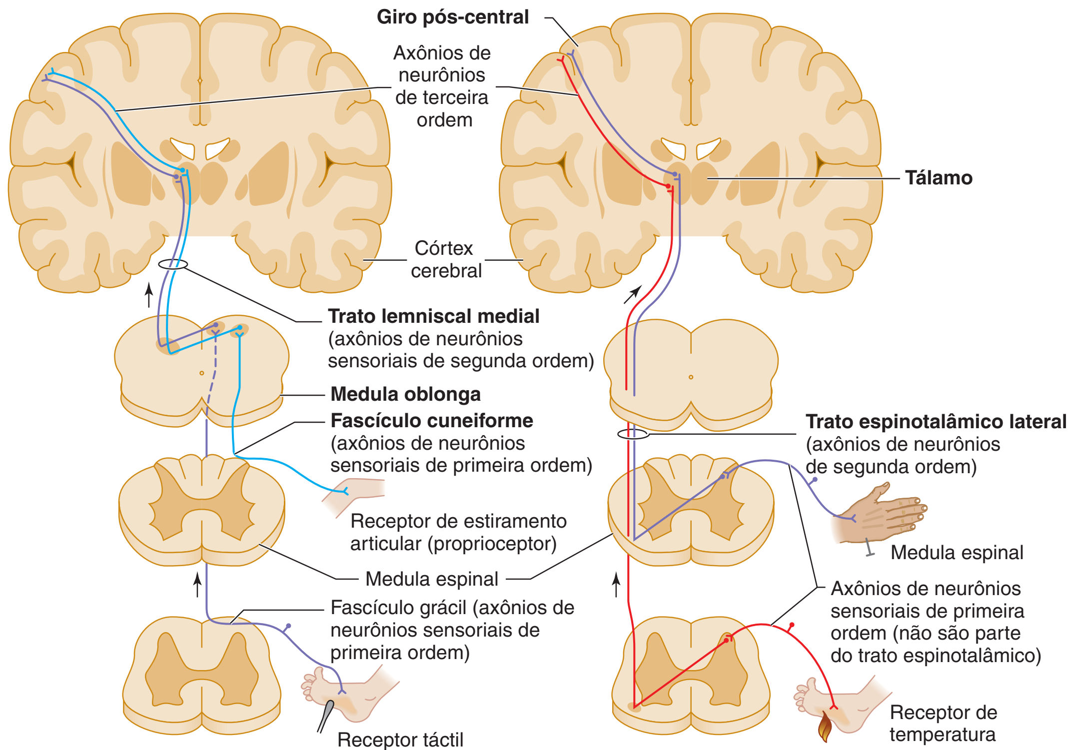
Um início **súbito** de desequilíbrio ocorre com infartos e hemorragias no tronco cerebral ou no cerebelo (p. ex., síndrome medular lateral, hemorragia ou infarto cerebelar).

Episódico

Desequilíbrio **episódico** de início agudo sugere ataques isquêmicos transitórios na distribuição da artéria basilar, vertigem posicional paroxística benigna ou doença de Ménière. O desequilíbrio decorrente de

Tabela 8-3 Padrões clínicos da ataxia cerebelar

Padrão de envolvimento	Sinais	Causas
Linha média	Nistagmo, disartria, titubeação da cabeça e do tronco, marcha atáxica	Tumor, esclerose múltipla
Verme superior	Marcha atáxica	Encefalopatia de Wernicke, degeneração cerebelar alcoólica, tumor, esclerose múltipla
Hemisfério cerebelar	Nistagmo ipsilateral, paresia do olhar, disartria, hipotonia ipsilateral, ataxia de membro ipsilateral, ataxia da marcha, queda para o lado da lesão	Infarto, hemorragia, tumor, esclerose múltipla
Pancerebelar	Nistagmo, paresia do olhar bilateral, disartria, hipotonia bilateral, ataxia de membro bilateral, ataxia da marcha	Intoxicação por sedativos, hipotireoidismo, ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes, degeneração cerebelar paraneoplásica, doença de Wilson, encefalomielite infecciosa e parainfecciosa, doença de Creutzfeldt-Jakob, esclerose múltipla



▲ **Figura 8-5** Vias que fazem a mediação da propriocepção (*à esquerda, azul-claro*) e de outras modalidades sensoriais somáticas (*à esquerda e à direita*). (Reimpressa, com permissão, de Fox SI. *Human Physiology*. 10th ed. Boston, MA: McGraw-Hill; 2008.)

ataques isquêmicos transitórios geralmente é acompanhado de déficits de nervos cranianos, sinais neurológicos nos membros ou ambos. A doença de Ménière costuma estar associada a perda auditiva progressiva e zumbido, assim como vertigem.

Crônico e progressivo

Desequilíbrio **crônico e progressivo**, que evolui durante semanas ou meses, é mais sugestivo de um distúrbio tóxico ou nutricional (p. ex., deficiência vitamina B_{12} ou vitamina E, exposição ao ácido nitroso). Uma evolução durante meses a anos é característica de degeneração espinocerebelar hereditária.

HISTÓRIA MÉDICA

A história médica deve ser examinada em busca de evidência de doenças que afetam as vias sensoriais (deficiência de vitamina B_{12}, sífilis) ou o cerebelo (hipotireoidismo, síndromes paraneoplásicas, tumores) e fármacos que produzem desequilíbrio decorrente do comprometimento da função vestibular ou cerebelar (etanol, sedativos, fenitoína, antibióticos aminoglicosídeos, quinina, salicilatos).

HISTÓRIA FAMILIAR

Um distúrbio degenerativo hereditário pode ser a causa de ataxia cerebelar progressiva crônica. Tais distúrbios incluem degenerações espinocerebelares, ataxia de Friedreich, ataxia-telangiectasia e doença de Wilson.

EXAME FÍSICO GERAL

Várias características do exame físico geral podem fornecer pistas sobre o distúrbio subjacente.

1. **Hipotensão ortostática** está associada com certos distúrbios sensoriais que produzem ataxia (p. ex., *tabes dorsalis*, polineuropatias) e com alguns casos de degeneração espinocerebelar.
2. A **pele** pode apresentar telangiectasia oculocutânea (ataxia-telangiectasia) ou pode ser seca, com cabelos quebradiços (hipotireoidismo), ou apresentar uma coloração amarelada (deficiência de vitamina B_{12}).
3. **Anéis corneanos pigmentados (Kayser-Fleischer)** são observados na doença de Wilson (Capítulo 11).

4. **Anormalidades esqueléticas** podem estar presentes. A cifoescoliose é típica da ataxia de Friedreich, articulações hipertróficas ou hiperextensíveis são comuns na *tabes dorsalis*, e pés cavos são uma característica de certas neuropatias hereditárias. Anormalidades nas junções craniocervicais podem estar associadas com malformações de Arnold-Chiari ou outras anomalias congênitas que envolvem a fossa posterior.

EXAME NEUROLÓGICO

EXAME DO ESTADO MENTAL

Um **estado confusional agudo** com ataxia caracteriza a intoxicação por etanol ou por sedativos, além da encefalopatia de Wernicke. **Demência** com ataxia cerebelar é observada na doença de Wilson, na doença de Creutzfeldt-Jakob, no hipotireoidismo, nas síndromes paraneoplásicas e em algumas degenerações espinocerebelares. Demência com ataxia sensorial sugere taboparesia sifilítica ou deficiência de vitamina B_{12}. **Amnésia** e ataxia cerebelar estão associadas com alcoolismo crônico (**síndrome amnésica de Korsakoff**, Capítulo 5).

POSTURA E MARCHA

A observação da postura e da marcha é útil para distinguir entre ataxia vestibular, cerebelar e sensorial. Em qualquer paciente atáxico, a postura e a marcha são sempre com base alargada e instável, muitas vezes associadas a movimentos cambaleantes ou de balanço.

Postura

Quando se solicita a um paciente atáxico que fique em pé com os pés juntos, pode se mostrar muito relutante ou é incapaz de fazê-lo. Com insistência, o paciente pode mover gradualmente os pés para deixá-los mais juntos, mas sempre vai deixar algum espaço entre eles.

1. Pacientes com **ataxia sensorial** e alguns com **ataxia vestibular** são, contudo, capazes de ficar em pé com os pés juntos, compensando a perda de uma fonte de entrada de informação sensorial (proprioceptiva ou labiríntica) com outra fonte. Essa compensação é demonstrada quando o paciente fecha os olhos, eliminando a fonte visual. Nos distúrbios sensoriais ou vestibulares, a instabilidade aumenta e pode resultar em uma queda (**sinal de Romberg**). Na presença de uma lesão vestibular, a tendência é cair para o lado da lesão.
2. Pacientes com **ataxia cerebelar** são incapazes de compensar seu déficit usando uma entrada de informações visuais e permanecem instáveis em pé com os olhos abertos ou fechados.

Marcha

1. Na **ataxia cerebelar**, a marcha tem base alargada e costuma ter uma qualidade cambaleante que pode sugerir embriaguez. Oscilações da cabeça ou do tronco (**titubeação**) podem estar presentes. Se uma lesão hemisférica cerebelar unilateral for a responsável, existe uma tendência a desviar em direção ao lado da lesão quando o paciente tenta andar em linha reta ou em círculos, ou marchar sem sair do lugar com os olhos fechados. A **marcha em *tandem*** (calcanhar-hálux), que requer uma base exageradamente estreita, está sempre comprometida.
2. Na **ataxia sensorial**, a marcha também tem base alargada e a marcha em *tandem* é pobre. Além disso, a marcha caracteriza-se pela elevação acentuada do pé acima do chão, pousando-o pesadamente (**marcha escarvante**), decorrente de comprometimento da propriocepção. A estabilidade pode ser bastante melhorada quando se permite que o paciente use uma bengala ou pouse a mão sobre o braço do examinador para apoio. Se o paciente for solicitado a andar no escuro ou com os olhos fechados, a marcha fica ainda mais comprometida.
3. A marcha atáxica também pode ser conversivo uma manifestação de um **distúrbio conversivo** (distúrbio conversivo com sintoma motor ou déficit motor) ou **simulação**. Determinar isto pode ser especialmente difícil, uma vez que a marcha atáxica isolada sem ataxia de membros individuais também pode ser produzida por doenças que afetam o verme cerebelar superior. A observação mais útil na identificação de uma marcha atáxica factícia é que estes pacientes, muitas vezes, apresentam movimentos cambaleantes descontrolados ou movimentos de balanço a partir dos quais são capazes de se recuperar sem sofrer quedas. De fato, a recuperação do equilíbrio a partir de tais posições requer um excelente equilíbrio.

NERVOS CRANIANOS

Anormalidades da função nervosa extraocular (III, IV e VI) e da função vestibulococlear (VIII), em geral, estão presentes na doença vestibular e são frequentes nas lesões cerebelares.

Alinhamento ocular

Os olhos são examinados na posição primária do olhar (olhando diretamente para a frente) para detectar desalinhamento no plano horizontal ou vertical.

Movimentos oculares

1. Solicita-se ao paciente que mova seus olhos para cada uma das direções cardeais do olhar (para a esquerda, para cima e para a esquerda, para baixo e para a esquerda, para a direita, para cima e para a direita, para baixo e para a direita; Capítulo 1) para determinar se existe paralisia do nervo ocular ou **paresia do olhar** (comprometimento da capacidade de mover os dois olhos coordenadamente para qualquer uma das direções cardeais do olhar).
2. **Nistagmo** – uma oscilação involuntária anormal dos olhos – é caracterizado em termos das posições do olhar nas quais ocorre (**nistagmo evocado pelo olhar**), de sua amplitude e da direção de sua fase rápida. **Nistagmo pendular**, geralmente o resultado de um comprometimento visual que começa na infância, apresenta a mesma velocidade em ambas as direções do movimento ocular; **nistagmo sacádico** se caracteriza por uma fase rápida (induzida pelo sistema vestibular) e uma fase lenta (cortical). A direção do nistagmo sacádico é definida pela direção do componente rápido.
3. Movimentos oculares voluntários (**sacadas**) são provocados quando o paciente muda rapidamente o olhar de um alvo para outro, situado em uma parte diferente do campo visual. Movimentos oculares lentos (**de busca**) são avaliados quando o paciente segue um alvo que se move lentamente, como o dedo do examinador.
4. Distúrbios vestibulares **periféricos** produzem nistagmo sacádico horizontal unidirecional, que é máximo com o olhar dirigido para longe do lado envolvido.
5. Distúrbios vestibulares **centrais** podem causar nistagmo horizontal uni ou bidirecional, nistagmo vertical ou paresia do olhar.
6. Lesões **cerebelares** estão associadas com uma grande variedade de anormalidades oculares, incluindo paresia do olhar, movimentos sacádicos ou de busca defeituosos, nistagmo em qualquer direção ou em todas as direções e **dismetria ocular** (ultrapassando os alvos visuais durante movimentos oculares sacádicos).

Audição

O exame preliminar do nervo vestibulococlear (VIII) deve incluir a inspeção otoscópica dos canais auditivos e das membranas timpânicas, a avaliação da acuidade auditiva em cada orelha e os testes de Weber e Rinne (**Tabela 8-4**) executados com um diapasão de 256 Hz.

1. No **teste de Weber**, uma perda auditiva **neurossensorial** unilateral (decorrente de lesões da cóclea ou do nervo vestibulococlear) faz o paciente perceber o som produzido por um diapasão em vibração colocado no vértice do crânio como se viesse da orelha normal. Na presença de um distúrbio de **condução** (orelha externa ou média), o som está localizado na orelha anormal.
2. O **teste de Rinne** também pode distinguir entre defeitos neurossensoriais e de condução na orelha afetada. A condução aérea (testada segurando o diapasão em vibração próximo ao canal auditivo externo) normalmente produz um som mais alto do que na condução óssea (testada posicionando o diapasão sobre o osso mastoide). Esse padrão também ocorre com perda auditiva **neurossensorial** decorrente de lesões do nervo vestibulococlear, mas é revertido no caso de perda auditiva de **condução**.

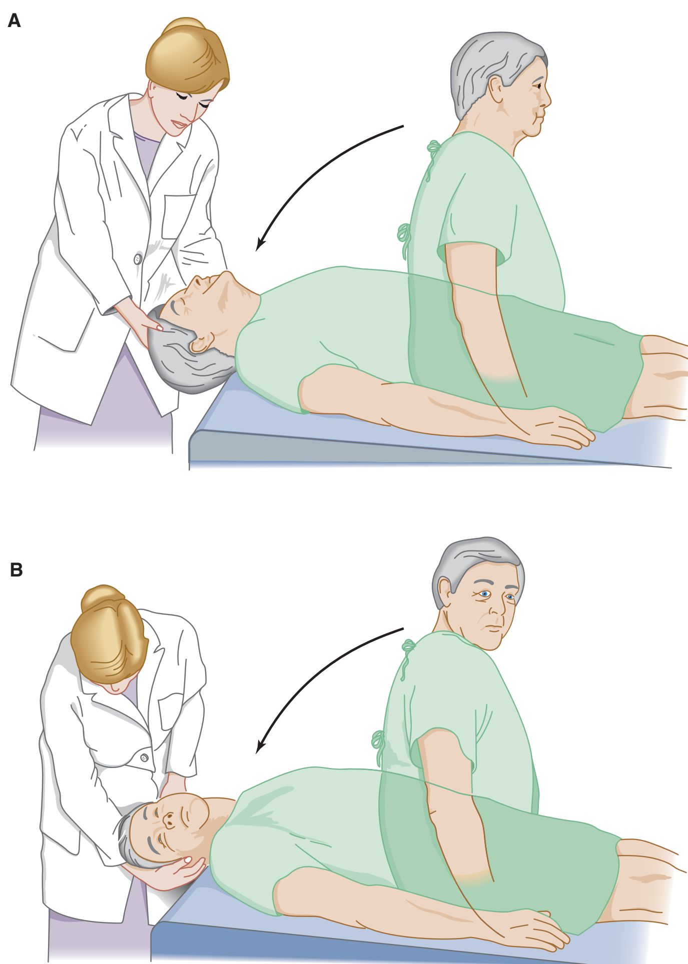
Tabela 8-4 Avaliação da perda auditiva

	Teste de Weber	Teste de Rinne
Normal	O som é percebido como vindo da linha média	Condução aérea > condução óssea
Perda auditiva neurossensorial	O som é percebido como vindo da orelha normal	Condução aérea > condução óssea
Perda auditiva de condução	O som é percebido como vindo da orelha afetada	Condução óssea > condução aérea no lado afetado

Testes posicionais

Quando o paciente indica que a vertigem ocorre com uma alteração de posição, as manobras de Nylen-Bárány ou Dix-Hallpike (**Figura 8-6**) são usadas para precipitar essa circunstância. A cabeça é rapidamente abaixada 30 graus abaixo do plano horizontal. Esse processo é repetido com a cabeça e os olhos virados inicialmente para a direita e, então, para a esquerda. Os olhos são observados para verificar nistagmo, e o paciente é solicitado a verificar o início, a gravidade e o cessamento da vertigem.

Nistagmo e **vertigem posicional** em geral estão associados com lesões vestibulares periféricas e, mais frequentemente, são um aspecto da **vertigem posicional paroxística benigna (VPPB)**. Isso geralmente se caracteriza por estresse grave, latência de vários segundos entre assumir a posição e o início da vertigem e nistagmo, uma tendência de remissão espontânea (**fadiga**) quando a posição é mantida, e atenuação da resposta (**habituação**) quando a posição desencadeante é repetidamente assumida (**Tabela 8-5**). A vertigem posicional também pode ocorrer com doença vestibular central.



▲ **Figura 8-6** Teste para vertigem posicional e nistagmo. O paciente senta sobre uma mesa com a cabeça e os olhos dirigidos para a frente (**A**), sendo, então, rapidamente abaixado para uma posição supina, com a cabeça sobre a borda da mesa, a 45 graus abaixo da horizontal. Os olhos do paciente são observados para nistagmo, e solicita-se que relate qualquer vertigem. O teste é repetido com a cabeça e os olhos do paciente voltados 45 graus para a direita (**B**), e novamente com a cabeça e os olhos voltados 45 graus para a esquerda (não representado na figura).

Tabela 8-5 Características do nistagmo posicional

Característica	Lesão periférica	Lesão central
Vertigem	Grave	Leve
Latência	2 a 40 segundos	Não
Fatigabilidade	Sim	Não
Habituação	Sim	Não

▶ Teste calórico

Distúrbios das vias vestibulococleares podem ser detectados por teste calórico. Esse teste deve ser precedido por exame otoscópico cuidadoso e não deve ser realizado quando a membrana timpânica estiver perfurada. O paciente é colocado na posição supina, com a cabeça elevada em 30° para o posicionamento do canal semicircular lateral superficialmente situado em uma posição vertical. Cada orelha é irrigada com água fria (33°C) ou quente (44°C), aguardando pelo menos cinco minutos entre os testes de cada orelha. A água quente tende a produzir menos desconforto que a água fria.

1. No paciente **normal** e **acordado**, a estimulação calórica com água fria produz nistagmo, com a fase lenta batendo para o lado da orelha irrigada e a fase rápida batendo para longe da orelha irrigada. A irrigação com água quente produz uma resposta oposta.

2. Em pacientes com **disfunção labiríntica unilateral**, **disfunção do nervo vestibulococlear (VIII)** ou **disfunção do núcleo vestibular**, a irrigação do lado afetado não causa nistagmo ou provoca um nistagmo de início retardado ou com duração mais curta que no lado normal.

Outros nervos cranianos

Papiledema associado com desequilíbrio sugere uma lesão intracraniana em massa, geralmente situada na fossa posterior, levando a um aumento da pressão intracraniana. Uma neuropatia óptica pode estar presente na esclerose múltipla, na neurossífilis ou na deficiência de vitamina B_{12}. Uma depressão do reflexo corneano ou uma paralisia facial ipsilateral à lesão (e à ataxia) pode acompanhar um tumor do ângulo cerebelopontino. Fraqueza da língua ou do palato, rouquidão ou disfagia resultam de doença do tronco cerebral inferior.

SISTEMA MOTOR

A avaliação da função motora no paciente com um distúrbio de equilíbrio deve revelar o padrão e a gravidade da ataxia e de qualquer envolvimento piramidal, extrapiramidal ou do neurônio motor inferior que possa sugerir uma causa. As características clínicas que ajudam a distinguir a doença cerebelar de outras doenças envolvendo esses sistemas motores estão resumidas na **Tabela 8-6**.

Tônus muscular

1. **Hipotonia** é característica de distúrbios cerebelares; nas lesões unilaterais de hemisférios cerebelares existe uma hipotonia dos membros ipsilaterais.
2. Hipertonia extrapiramidal (**rigidez**) pode ocorrer em distúrbios que afetam o cerebelo e os núcleos da base (p. ex., doença de Wilson, degeneração hepatocelular adquirida, doença de Creutzfeldt-Jakob e algumas ataxias espinocerebelares dominantes).
3. Ataxia com **espasticidade** pode ser observada em condições que afetam o cerebelo e as vias do neurônio motor superior (p. ex., esclerose múltipla, tumores de fossa posterior, anomalias congênitas, isquemia vertebrobasilar ou infarto, algumas ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes, ataxia de Friedreich, neurossífilis, doença de Creutzfeldt-Jakob e deficiência de vitamina B_{12}).

Coordenação

1. A estabilidade do tronco é avaliada pelo exame da marcha (discutido anteriormente) e pela observação do paciente sentando sem apoio. Além da marcha atáxica, os pacientes com doença cerebelar de linha média ou pancerebelar podem apresentar oscilação da cabeça ou do tronco (**titubeação**) e **ataxia de tronco** enquanto estão sentados; no último caso, os pacientes tendem a cair quando tentam permanecer sentados.
2. O movimento do braço do paciente é observado enquanto ele tenta levar um dedo a partir de seu queixo ou nariz até o dedo do examinador. Na presença de uma ataxia cerebelar leve aparece um **tremor intencional**, próximo do início e

Tabela 8-6 Características clínicas que distinguem distúrbios cerebelares de outros distúrbios de sistemas motores

	Cerebelar	Neurônio motor superior	Neurônio motor inferior	Extrapiramidal
Força	Normal	Diminuída	Diminuída	Normal
Tônus	Diminuído	Aumentado (espástico)[1]	Normal	Aumentado (rígido)[1] ou diminuído
Reflexos tendinosos	Normais	Aumentados[1]	Diminuídos[1]	Normais
Respostas plantares	Flexoras	Extensoras[1]	Flexoras	Flexoras
Atrofia	Ausente	Ausente	Presente[1] ou ausente	Ausente
Fasciculações	Ausentes	Ausentes	Presentes[1] ou ausentes	Ausentes
Tremor	Tremor intencional[1] ou ausente	Ausente	Ausente	Tremor de repouso[1] ou ausente
Coreia ou atetose	Ausente	Ausente	Ausente	Presente[1] ou ausente
Acinesia	Ausente	Ausente	Ausente	Presente[1] ou ausente
Ataxia	Presente[1]	Ausente	Ausente	Ausente

[1]Características diagnósticas mais úteis.

do fim de cada movimento, e o paciente pode errar o alvo.

3. Quando se solicita ao paciente que levante os braços rapidamente até uma determinada altura – ou, estando com os braços estendidos para a frente, estes são deslocados por uma força súbita –, pode haver um excesso de movimento (**rebote**). A diminuição da capacidade de verificar a força das contrações musculares também pode ser demonstrada fazendo-se com que o paciente flexione fortemente o braço no cotovelo contra uma resistência e, em seguida, removendo-se essa resistência. Se o membro estiver atáxico, a continuação da contração sem resistência pode fazer a mão bater no paciente, cuja cabeça deve estar voltada para o lado, evitando que ele bata na própria face.
4. A **ataxia das pernas** é demonstrada pela incapacidade do paciente em posição supina de mover suavemente seu calcanhar para cima e para baixo sobre a borda da tíbia do lado oposto.
5. A **ataxia de qualquer membro** se reflete na irregularidade de frequência, ritmo, amplitude e força de movimentos rápidos e sucessivos.

Fraqueza

1. Distúrbios vestibulares, cerebelares ou sensoriais puros não causam fraqueza. No entanto, algumas doenças afetam esses sistemas em combinação com vias motoras.
2. **Fraqueza distal** pode ser causada por distúrbios que produzem ataxia sensorial, como polineuropatias e ataxia de Friedreich.
3. **Paraparesia** pode estar sobreposta à ataxia na deficiência de vitamina B_{12}, esclerose múltipla, lesões do forame magno ou tumores medulares.
4. **Quadriparesia atáxica**, **hemiataxia com hemiparesia contralateral** ou **hemiparesia atáxica** sugerem uma lesão de tronco cerebral.

Movimentos involuntários anormais

1. **Titubeação** e **tremor intencional**, discutidos anteriormente, resultam de distúrbios cerebelares. Outros movimentos anormais podem ser observados em pacientes com doenças que afetam o cerebelo e outras estruturas cerebrais.
2. **Asterixe** pode ocorrer na encefalopatia hepática ou nas encefalopatias metabólicas.
3. **Mioclonias** ocorrem nas mesmas condições da asterixe, sendo uma manifestação proeminente da doença de Creutzfeldt-Jakob.
4. **Coreia** pode estar associada com sinais cerebelares na doença de Wilson, na degeneração hepatocelular adquirida ou na ataxia-telangiectasia.

SISTEMA SENSORIAL

Sensibilidade postural articular

Em pacientes com ataxia sensitiva, a sensibilidade postural articular está sempre comprometida nas pernas, podendo estar defeituosa também nos braços. Pode ser testada solicitando ao paciente que detecte a movimentação passiva das articulações, começando distalmente e se movendo em sentido proximal, para se estabelecer o nível superior do déficit em cada membro. Com uma sensibilidade postural articular normal, deve ser possível detectar praticamente qualquer deslocamento. Anormalidades da sensibilidade postural também podem ser demonstradas posicionando-se um membro e, estando o paciente de olhos fechados, colocando-se o membro do lado oposto na mesma posição.

Sensibilidade vibratória

A sensibilidade vibratória com frequência está comprometida em pacientes com ataxia sensorial. Solicita-se ao paciente que detecte a vibração de um diapasão de 128 Hz colocado sobre uma proeminência óssea. Mais uma vez, são testados locais sucessivamente mais proximais para determinar o nível superior do déficit em cada membro. O limiar do paciente para perceber a vibração é comparado com a capacidade do examinador para detectar a vibração na mão que segura o diapasão.

REFLEXOS

1. Nos distúrbios cerebelares, os reflexos tendinosos costumam estar **hipoativos**, com uma qualidade **pendular**; lesões cerebelares unilaterais produzem hiporreflexia ipsilateral.
2. **Hiporreflexia das pernas** é uma manifestação proeminente da ataxia de Friedreich, de *tabes dorsalis* e das polineuropatias que causam ataxia sensorial.
3. **Reflexos hiperativos** e **respostas extensoras plantares** podem acompanhar a ataxia causada por esclerose múltipla, deficiência de vitamina B_{12}, lesões focais do tronco cerebral e certas ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes.

INVESTIGAÇÕES

EXAMES DE SANGUE

Exames de sangue podem revelar níveis baixos de vitamina B_{12} e anormalidades hematológicas (anemia macrocítica, leucopenia com neutrófilos hipersegmentados, trombocitopenia com plaquetas gigantes) associadas com deficiência de vitamina B_{12}, níveis

reduzidos de hormônios tireoidianos no hipotireoidismo, aumento das enzimas hepáticas e níveis baixos de ceruloplasmina e cobre na doença de Wilson, deficiência de imunoglobulinas e α-fetoproteína aumentada na ataxia-telangiectasia, anticorpos contra antígenos de células de Purkinje na degeneração cerebelar paraneoplásica, ou mutações associadas com ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes.

LÍQUIDO CEREBROSPINAL

O líquido cerebrospinal (LCS) mostra aumento das proteínas nos tumores do ângulo cerebelopontino (p. ex., neuroma acústico), nos tumores do tronco cerebral ou da medula espinal, no hipotireoidismo e em algumas polineuropatias. Aumento de proteínas com pleocitose costuma ser encontrado na encefalite infecciosa ou parainfecciosa. Os níveis de proteína 14-3-3 no LCS estão aumentados na presença de doença de Creutzfeldt-Jakob. Embora um aumento de pressão no LCS e um LCS sanguinolento caracterizem hemorragia cerebelar, a punção lombar está contraindicada quando existe suspeita desse tipo de hemorragia. O VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) no LCS é reativo na *tabes dorsalis*, e bandas de imunoglobulina G (IgG) oligoclonal podem estar presentes na esclerose múltipla ou em outros distúrbios inflamatórios.

EXAMES DE IMAGEM

A **tomografia computadorizada (TC)** é útil para demonstrar tumores ou malformações da fossa posterior, infarto ou hemorragia cerebelar e atrofia cerebelar associada com distúrbios degenerativos. A **ressonância magnética (RM)** fornece uma melhor visualização de lesões da fossa posterior, incluindo tumores do ângulo cerebelopontino, sendo superior à TC na detecção de lesões da esclerose múltipla.

POTENCIAIS EVOCADOS

O exame de potenciais evocados, especialmente das vias ópticas (potenciais evocados visuais), pode ser útil na avaliação de pacientes com suspeita de esclerose múltipla. Potenciais evocados do tronco cerebral podem localizar doença vestibular das vias vestibulares periféricas, podendo ajudar a identificar tumores do ângulo cerebelopontino.

RAIO X DE TÓRAX E ECOCARDIOGRAFIA

O raio X de tórax ou a ecocardiografia podem fornecer evidência de miocardiopatia associada com ataxia de Friedreich. O raio X de tórax também pode mostrar um tumor pulmonar na degeneração cerebelar paraneoplásica.

AUDIOMETRIA

A audiometria é útil quando distúrbios vestibulares estão associados com comprometimento auditivo; esse teste pode distinguir doença condutiva, labiríntica, do nervo vestibulococlear (VIII) e do tronco cerebral.

Testes de audição tonal estão anormais quando os sons são transmitidos pelo ar com perda auditiva condutiva e quando transmitidos pelo ar ou osso com distúrbios labirínticos ou vestibulococleares (VIII).

A discriminação da fala está acentuadamente comprometida nas lesões do nervo vestibulococlear (VIII), estando menos comprometida nos distúrbios do labirinto. A discriminação da fala está normal no envolvimento condutivo ou do tronco cerebral.

ELETRONISTAGMOGRAFIA

Este teste pode ser usado para detectar e caracterizar o nistagmo, incluindo o nistagmo provocado pela estimulação calórica.

DISTÚRBIOS VESTIBULARES PERIFÉRICOS

A **Tabela 8-7** apresenta uma lista de distúrbios vestibulares periféricos e características úteis para o diagnóstico diferencial.

VERTIGEM POSICIONAL PAROXÍSTICA BENIGNA (VPPB)

A VPPB ocorre quando é assumida determinada posição cefálica. Geralmente, está associada com lesões vestibulares periféricas, mas também pode ser decorrente de uma doença central (do tronco cerebral ou cerebelar).

PATOGÊNESE

A VPPB é a causa mais comum de vertigem de origem periférica, sendo responsável por cerca de 30% dos casos. A causa mais frequente identificada é o traumatismo de crânio, mas na maioria das vezes nenhuma causa pode ser determinada. Acredita-se que a base fisiopatológica da vertigem posicional paroxística benigna seja a **canalolitíase** – a estimulação do canal semicircular por partículas em suspensão flutuando na endolinfa.

ACHADOS CLÍNICOS

A síndrome se caracteriza por episódios breves (segundos a minutos) de vertigem grave, que podem ser acompanhados por náusea e vômitos. Os sintomas podem ocorrer com qualquer alteração na posição da cabeça, mas em geral são mais graves na posição de decúbito lateral, com a orelha afetada

Tabela 8-7 Diagnóstico diferencial de distúrbios vestibulares periféricos

	Perda auditiva		Outras paralisias de nervos cranianos
	Condutiva	Neurossensorial	
VPPB[1]	–	–	–
Doença de Ménière[1]	–	+	–
Vestibulopatia periférica aguda[1]	–	–	–
Otosclerose	+	+	–
Traumatismo craniano	±	±	±
Tumor de ângulo cerebelopontino	–	+	±
Vestibulopatia tóxica			
Álcool	–	–	–
Aminoglicosídeos	–	+	–
Salicilatos	–	+	–
Quinina	–	+	–
Neuropatia vestibulococlear (VIII)			
Meningite basilar	–	+	±
Hipotireoidismo	–	+	–
Diabetes	–	+	±
Doença de Paget no crânio (osteíte deformante)	–	+	±

VPPB, vertigem posicional paroxística benigna.
[1]Causas mais comuns.

para baixo. A vertigem episódica continua por várias semanas e, então, se resolve espontaneamente; em alguns casos, é recorrente. Perda auditiva não é uma característica.

As causas periféricas e centrais da vertigem postural geralmente podem ser distinguidas ao exame físico por manobra de Nylen-Bárány ou Dix-Hallpike (Figura 8-6). O nistagmo postural em geral acompanha a vertigem no distúrbio benigno e é unidirecional, rotatório e de início retardado em vários segundos depois que o paciente tiver assumido a posição de cabeça precipitante. Se a posição for mantida, o nistagmo e a vertigem se resolvem em segundos a minutos. Se a manobra for sucessivamente repetida, a resposta é atenuada. A vertigem de origem central, por sua vez, tende a ser menos grave, e o nistagmo postural pode estar ausente. Na vertigem postural central não existe período de latência, fadiga ou habituação.

TRATAMENTO

A base do tratamento na maioria dos casos de vertigem posicional paroxística benigna de origem periférica é o emprego de **manobras de reposicionamento (Epley)**, que utiliza a força da gravidade para mover os restos endolinfáticos para fora do canal semicircular e para dentro do vestíbulo, onde podem ser reabsorvidos. Em uma dessas manobras (**Figura 8-7**), a cabeça é virada 45 graus na direção da orelha afetada (determinado clinicamente, como descrito anteriormente), e o paciente se reclina em uma posição supina, com a cabeça (virada 45 graus) pendendo para baixo sobre a borda da maca de exames. A cabeça, pendendo para baixo, é então virada 90 graus na direção oposta, 45 graus em direção à orelha oposta. A seguir, o paciente rola para uma posição de decúbito lateral, com a orelha afetada para cima, e a cabeça é rodada 45 graus em direção à orelha não afetada, e pende para baixo. Finalmente, o paciente volta à posição de pronação e se senta.

Fármacos supressores vestibulares (**Tabela 8-8**) também podem ser úteis no período agudo, e a reabilitação vestibular, que promove a compensação da disfunção vestibular pelo recrutamento de outras modalidades sensoriais, pode ser igualmente útil.

DOENÇA DE MÉNIÈRE

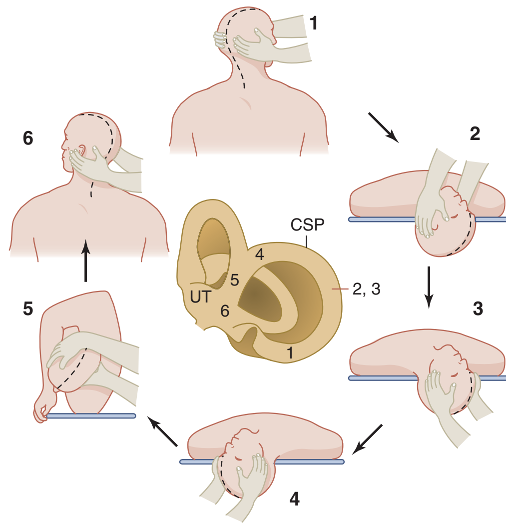
A doença de Ménière se caracteriza por episódios repetidos de **vertigem** durando minutos a dias, acompanhados de **zumbido** e **perda auditiva** neurossensorial progressiva.

PATOGÊNESE

A maioria dos casos é esporádica, mas ocorrência familiar também foi descrita, e pode apresentar antecipação (início precoce nas gerações seguintes). Causas raras parecem estar relacionadas a mutações no gene *COCH* (*coagulation factor C homology*), que codifica a **cochlina**, componente principal da matriz extracelular da orelha interna. O início da doença de Ménière esporádica costuma ocorrer entre os 20 e 50 anos, sendo os homens mais afetados que as mulheres. Acredita-se que a causa seja um aumento no volume da endolinfa labiríntica (**hidropsia endolinfática**), mas o mecanismo patogenético é desconhecido.

ACHADOS CLÍNICOS

No momento da primeira crise aguda, os pacientes já podem ter percebido o início insidioso de zumbido, perda auditiva e uma sensação de plenitude na orelha. Os ataques agudos são caracterizados por vertigem, náuseas e vômitos, se repetindo em intervalos que variam de semanas a anos. A audição se deteriora de



▲ **Figura 8-7** Tratamento de reposicionamento para a vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) resultante de canalolitíase. No exemplo apresentado, são usadas manobras de reposicionamento para mover restos endolinfáticos para fora do canal semicircular posterior (CSP) da orelha direita e para dentro do utrículo (UT), o maior dos dois sacos membranosos no vestíbulo do labirinto, onde os restos podem ser reabsorvidos. Os números (1 a 6) se referem a posição do paciente e a localização correspondente dos restos dentro do labirinto. O paciente é sentado e sua cabeça é girada 45 graus para a direita (**1**). A cabeça é abaixada rapidamente abaixo do nível horizontal (**2**); o examinador altera a posição (**3**), e a cabeça é rodada rapidamente 90 graus na direção oposta, de modo a apontar 45 graus para a esquerda, onde permanece por 30 segundos (**4**). Então, o paciente rola para o lado esquerdo sem girar a cabeça em relação ao corpo e mantém essa posição por mais 30 segundos (**5**) antes de se sentar (**6**). Pode ser necessário repetir a manobra até que o nistagmo esteja abolido. Então, o paciente deve evitar a posição supina por pelo menos dois dias. (Cortesia de Baloh RW. Reproduzida, com permissão, de Samuels MA, et al. *Office Practice of Neurology*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.)

Tabela 8-8 Fármacos usados no tratamento da vertigem

Fármaco	Dosagem[1]
Anti-histamínicos	
Meclizina	25 mg VO a cada 4 a 6 h
Prometazina	25 a 50 mg VO, IM ou VR a cada 4 a 6 h
Dimenidrinato	50 mg VO ou IM a cada 4 a 6 h ou 100 mg VR a cada 8 h
Anticolinérgicos	
Escopolamina	0,5 mg por via transdérmica a cada três dias
Benzodiazepínicos	
Diazepam	5 a 10 mg IM a cada 4 a 6 h
Simpatomiméticos	
Anfetamina	5 a 10 mg VO a cada 4 a 6 h
Efedrina	25 mg VO a cada 4 a 6 h

[1]IM, intramuscular; VO, via oral; VR, via retal.
Adaptada de Baloh RW, Honrubia V. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*. 2nd ed. Vol 32 of *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1990.

forma gradual, com envolvimento bilateral relatado em 10 a 70% dos pacientes. Com o aumento da perda auditiva a vertigem tende a se tornar menos grave.

Durante um episódio agudo, o exame físico mostra nistagmo horizontal espontâneo ou rotatório (ou ambos) que pode mudar de direção. Embora o nistagmo espontâneo esteja caracteristicamente ausente entre as crises, o teste calórico costuma revelar comprometimento da função vestibular. O déficit auditivo nem sempre é suficientemente avançado para ser detectado à beira do leito. A audiometria mostra perda auditiva tonal de baixa frequência, que flutua em gravidade, assim como comprometimento da discriminação da fala e aumento da sensibilidade a sons altos.

Como notado, os episódios de vertigem tendem a se resolver com a progressão da perda auditiva.

TRATAMENTO

O tratamento sintomático da exacerbação aguda envolve a administração de anti-histamínicos, benzodiazepínicos ou outros fármacos listados na Tabela 8-8. Entre os episódios, os pacientes podem ser tratados com uma dieta com baixo teor de sal e diuréticos, como hidroclorotiazida (50 mg por via oral ao dia), além de triantereno (25 mg por via oral ao dia) ou,

quando disponível, o antagonista do receptor de histamina H_3 beta-histina (8 a 24 mg por via oral, três vezes ao dia). Nos casos persistentes e incapacitantes, resistentes à administração de fármacos por via oral, a instilação transtimpânica de gentamicina ou dexametasona poderá ser benéfica.

VESTIBULOPATIA PERIFÉRICA AGUDA

O termo é usado para descrever um ataque espontâneo de vertigem de causa inaparente, que se resolve espontaneamente e não está acompanhado de perda auditiva ou evidência de disfunção do sistema nervoso central. Esse termo inclui distúrbios diagnosticados como **labirintite aguda** ou **neuronite vestibular**. Algumas vezes é possível identificar uma doença febril antecedente.

O distúrbio é caracterizado por vertigem, náusea e vômito de início agudo, em geral durando até duas semanas. Os sintomas podem recorrer, e algum grau de disfunção vestibular pode ser permanente. Durante uma crise, o paciente – que parece agudamente doente – encontra-se deitado de lado com a orelha afetada para cima, relutante em mover sua cabeça. Nistagmo sempre está presente, com a fase rápida batendo para longe da orelha afetada. A resposta vestibular ao teste calórico é defeituosa em uma ou ambas as orelhas, com frequência aproximadamente igual. A acuidade auditiva é normal.

A vestibulopatia periférica aguda deve ser distinguida de outros distúrbios centrais que produzem vertigem aguda, como acidente vascular cerebral na circulação cerebral posterior. Doença central é sugerida por nistagmo vertical, alteração da consciência, déficit motor ou sensitivo, ou disartria. O tratamento consiste da administração de um ciclo de prednisona, 20 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 10 a 14 dias, da administração dos fármacos listados na Tabela 8-8, ou de ambos.

OTOSCLEROSE

Otosclerose é causada pela imobilidade do estapédio, o ossículo auditivo que transmite a vibração da membrana timpânica à orelha interna. A característica mais distintiva é a perda auditiva de condução, mas perda auditiva neurossensorial e vertigem também são comuns; o zumbido não é frequente. Os sintomas auditivos em geral começam antes dos 30 anos, e uma ocorrência familiar é comum.

A disfunção vestibular é mais frequentemente caracterizada por vertigem periódica recorrente – com ou sem vertigem postural – e uma sensação de desequilíbrio postural. Sintomas mais contínuos também podem ocorrer, e a frequência e a gravidade das crises podem aumentar com o tempo. Anormalidades vestibulares ao exame incluem nistagmo espontâneo ou postural do tipo periférico e atenuação das respostas calóricas, que geralmente são unilaterais. A perda auditiva sempre pode ser demonstrada pela audiometria. Ela normalmente é de caráter condutivo-neurossensorial misto, sendo bilateral em cerca de dois terços dos pacientes.

Em pacientes com vertigem episódica, perda auditiva progressiva e zumbido, a otosclerose deve ser distinguida da doença de Ménière. Otosclerose é sugerida por história familiar positiva, tendência a iniciar em uma idade mais precoce, presença de perda auditiva de condução ou comprometimento auditivo simétrico bilateral. Os estudos de imagem também podem ser úteis do ponto de vista diagnóstico.

O tratamento com uma combinação de fluoreto de sódio, gluconato de cálcio e vitamina D pode ser eficaz. Se não for, deve ser considerada uma estapedectomia cirúrgica.

TRAUMATISMO CRANIANO

O traumatismo craniano é a causa identificável mais comum de vertigem posicional paroxística benigna. Uma lesão do labirinto costuma ser responsável pela vertigem pós-traumática. No entanto, fraturas do osso petroso podem lacerar o nervo vestibulococlear, produzindo vertigem e perda auditiva. Hemotímpano ou otorreia de LCS sugerem tal fratura.

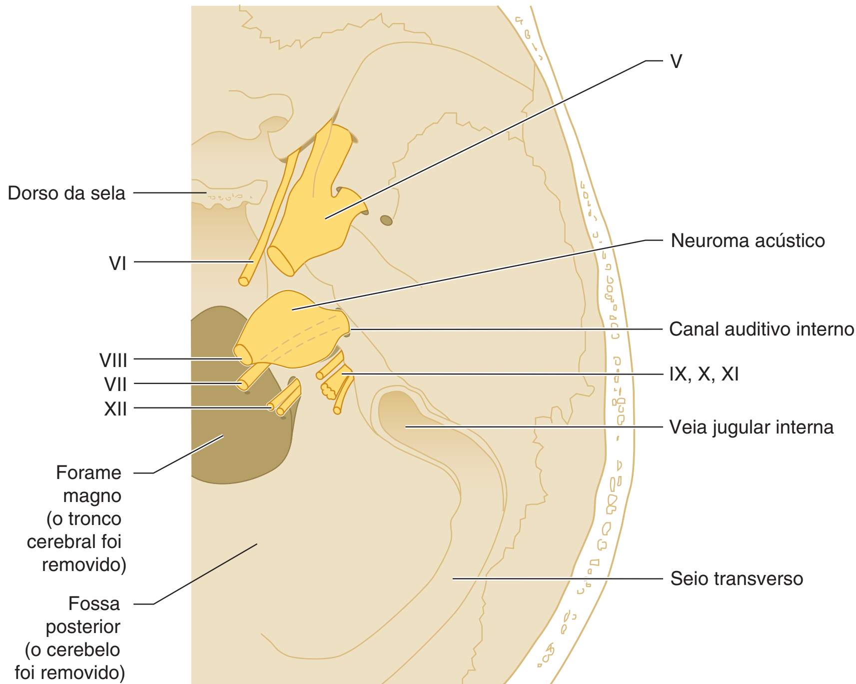
TUMOR DO ÂNGULO CEREBELOPONTINO

PATOGÊNESE

O tumor mais comum no ângulo cerebelopontino – uma região triangular na fossa posterior, que faz fronteira com o cerebelo, a ponte lateral e a crista petrosa (**Figura 8-8**) – é o **neuroma acústico**, histologicamente benigno. Também denominado **neurilemoma**, **neurinoma** ou **schwannoma**, normalmente origina-se da bainha neurilemal da porção vestibular do nervo vestibulococlear (VIII), no canal auditivo interno. Tumores menos comuns nesse local incluem **meningiomas** e **colesteatomas** primários (cistos epidermoides).

Neuromas acústicos ocorrem mais frequentemente como lesões isoladas em pacientes de 30 a 60 anos, mas também podem ser uma manifestação da neurofibromatose. A **neurofibromatose 1** (**doença de von Recklinghausen**) é um distúrbio autossômico dominante comum, relacionado a mutações no gene para **neurofibromina 1** (*NF1*), um gene supressor tumoral.

Além dos neuromas acústicos unilaterais, a neurofibromatose 1 está associada com manchas café-com-leite na pele, neurofibromas cutâneos, sardas



▲ **Figura 8-8** Tumor do ângulo cerebelopontino, visto de cima; o cérebro foi removido para permitir a visualização dos nervos cranianos e da base do crânio. O tumor, um neurinoma que se origina do nervo vestibulococlear, pode comprimir estruturas adjacentes, incluindo o nervo trigêmeo (V) e o nervo facial (VII), o tronco cerebral e o cerebelo.

axilares e inguinais, gliomas ópticos, hamartomas de íris e lesões ósseas displásicas. A **neurofibromatose 2** é um distúrbio autossômico dominante raro, causado por mutações no gene para **neurofibromina 2** (*NF2*), um inibidor da proliferação celular contato-dependente. Suas principais características são os neuromas acústicos bilaterais, que podem ser acompanhados por outros tumores do sistema nervoso central ou periférico, incluindo neurofibromas, meningiomas, gliomas e schwannomas.

FISIOPATOLOGIA

Os sintomas são produzidos por compressão ou deslocamento dos nervos cranianos, do tronco cerebral e do cerebelo, e pela obstrução do fluxo do LCS. Em decorrência de suas relações anatômicas com o nervo vestibulococlear (VIII), o nervo trigêmeo (V) e o nervo facial (VII) frequentemente estão afetados.

ACHADOS CLÍNICOS

Sinais e sintomas

Uma perda auditiva insidiosa geralmente é o sintoma inicial. Com menos frequência, os pacientes se apresentam com cefaleia, vertigem, marcha atáxica, dor facial, zumbido, uma sensação de plenitude na orelha ou fraqueza facial. Embora a vertigem se desenvolva em 20 a 30% dos pacientes, a queixa mais comum é uma instabilidade inespecífica. Os sintomas podem ser estáveis ou progressivos durante meses ou anos.

A perda auditiva neurossensorial unilateral é o achado mais comum ao exame. Outras anormalidades mais frequentes são paralisia facial ipsilateral, reflexo corneano deprimido ou ausente e perda sensorial sobre a face. Ataxia, nistagmo espontâneo, outras paralisias de nervos cranianos inferiores e sinais de pressão intracraniana aumentada são menos comuns. Disfunção vestibular unilateral geralmente pode ser demonstrada com teste calórico.

Achados laboratoriais

A audiometria mostra um déficit neurossensorial com perda auditiva de tons de alta frequência, discriminação pobre da fala e queda acentuada de tom. A proteína no LCS está elevada em cerca de 70% dos pacientes, geralmente na variação de 50 a 200 mg/dL. O exame radiológico diagnóstico mais útil é a RM do ângulo cerebelopontino. Neuromas acústicos podem causar potenciais evocados auditivos anormais no tronco cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O neuroma acústico deve ser diferenciado de outros tumores do ângulo cerebelopontino. Meningioma deve ser considerado em pacientes cujos sintomas iniciais indiquem uma doença mais isolada do nervo vestibulococlear (VIII). O colesteatoma é sugerido por perda auditiva de condução, fraqueza facial precoce ou espasmos faciais, com proteína normal no LCS. Carcinoma metastático também pode estar presente como uma lesão do ângulo cerebelopontino.

TRATAMENTO

O tratamento é a excisão cirúrgica completa. Pacientes com neurofibromatose 2 podem se beneficiar de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGFA, *vascular endothelial growth factor*). Em casos não tratados, complicações graves podem resultar de compressão do tronco cerebral ou hidrocefalia.

VESTIBULOPATIAS TÓXICAS

ÁLCOOL

O álcool causa vertigem posicional aguda decorrente de sua distribuição diferencial entre a cúpula e a endolinfa da orelha interna. A vertigem posicional induzida pelo álcool normalmente ocorre dentro de duas horas após a ingestão de etanol em quantidades suficientes para produzir níveis sanguíneos > 40 mg/dL. Inicialmente, o álcool difunde-se para dentro da cúpula, mais tarde difunde-se para dentro da endolinfa e, então, deixa a cúpula antes de sair da endolinfa. Isso produz duas fases sintomáticas de vertigem que, juntas, duram cerca de 12 horas, separadas por um intervalo assintomático de 1 a 2 horas. A síndrome clínica é caracterizada por vertigem e nistagmo na posição deitada em decúbito lateral, e se acentua quando os olhos estão fechados. Outros sinais de intoxicação alcoólica, como nistagmo espontâneo, disartria e ataxia da marcha, são causados mais por disfunção cerebelar do que por disfunção vestibular.

AMINOGLICOSÍDEOS

Antibióticos aminoglicosídeos são ototoxinas amplamente conhecidas que podem produzir sintomas vestibulares e auditivos. Estreptomicina, gentamicina e tobramicina são os agentes mais prováveis para causar **toxicidade vestibular**; amicacina, canamicina e tobramicina estão associadas com **perda auditiva**. Os aminoglicosídeos se concentram na perilinfa e na endolinfa e exercem seus efeitos ototóxicos destruindo as células sensoriais ciliadas. O risco de toxicidade está relacionado a dosagem do fármaco, concentração plasmática, duração do tratamento, condições – como insuficiência renal – que comprometem a depuração do fármaco, preexistência de disfunção vestibular ou coclear e administração concomitante de outros agentes ototóxicos.

Sintomas de vertigem, náusea, vômitos e ataxia da marcha podem iniciar agudamente; os achados físicos incluem nistagmo espontâneo e sinal de Romberg. A fase aguda normalmente dura 1 a 2 semanas, sendo seguida por uma melhora gradual. Tratamento prolongado ou repetido com aminoglicosídeos pode estar associado com disfunção vestibular progressiva e crônica.

SALICILATOS

Quando usados cronicamente e em altas doses, os salicilatos podem causar vertigem, zumbido e perda auditiva neurossensorial – que são reversíveis quando o fármaco é suspenso. Os sintomas resultam de lesão do órgão final coclear e vestibular. O **salicilismo** é caracterizado por cefaleia, zumbido, perda auditiva, vertigem, náusea, vômitos, sede, hiperventilação e, algumas vezes, um estado confusional. A intoxicação grave pode estar associada a febre, erupção cutânea, hemorragia, desidratação, convulsões, psicose ou coma. Os achados laboratoriais incluem um nível plasmático de salicilatos elevado (≥ 0,35 mg/mL) e uma acidose metabólica com alcalose respiratória combinada. O tratamento inclui lavagem gástrica, carvão ativado, diurese forçada, diálise peritoneal ou hemodiálise e hemoperfusão.

QUININA E QUINIDINA

Quinina e quinidina podem produzir **cinchonismo**, que, em muitos aspectos, lembra a intoxicação por salicilato. As manifestações incluem zumbido, comprometimento auditivo, vertigem, déficits visuais (incluindo distúrbio da visão cromática), náusea, vômitos, dor abdominal, rubor cutâneo e sudorese. Pode ocorrer febre, encefalopatia, coma e óbito. Os sintomas geralmente resultam de dosagem excessiva, mas também podem ser decorrentes de reações idiossincrásicas a doses terapêuticas.

CISPLATINA

Cisplatina é um fármaco antineoplásico usado para tratar tumores sólidos do ovário, dos testículos, da cérvice, do pulmão, da cabeça e do pescoço, da bexiga e de outros tecidos. O fármaco causa ototoxicidade, que comumente é bilateral e irreversível em uma alta porcentagem dos pacientes. Zumbido, perda auditiva e disfunção vestibular podem ocorrer.

NEUROPATIA VESTIBULOCOCLEAR

O envolvimento do nervo vestibulococlear (VIII) por doença sistêmica é uma causa incomum de vertigem. **Meningite basilar** por infecção bacteriana, sifilítica, tuberculosa ou sarcoidose pode levar à compressão do vestibulococlear e de outros nervos cranianos, mas a perda auditiva é uma consequência mais comum que a vertigem. Distúrbios metabólicos associados com neuropatia vestibulococlear incluem **hipotireoidismo**, **diabetes** e **doença de Paget**.

DISTÚRBIOS CEREBELARES E VESTIBULARES CENTRAIS

Muitos distúrbios podem produzir disfunção cerebelar aguda ou crônica (**Tabela 8-9**). Muitas dessas condições também podem estar associadas com distúrbios vestibulares centrais, particularmente encefalopatia de Wernicke, isquemia vertebrobasilar ou infarto, esclerose múltipla e tumores de fossa posterior. Por essa razão, os distúrbios cerebelares e vestibulares centrais são considerados aqui em conjunto.

DISTÚRBIOS AGUDOS

INTOXICAÇÃO POR DROGAS

Disfunção pancerebelar – manifestada por nistagmo, disartria, ataxia de membros e da marcha – é uma característica proeminente de intoxicação por droga. As drogas que podem produzir essa síndrome incluem etanol, sedativos hipnóticos, anticonvulsivantes e alucinógenos. A gravidade dos sintomas está relacionada à dose: doses terapêuticas de sedativos ou anticonvulsivantes muitas vezes produzem nistagmo, mas outros sinais cerebelares implicam em toxicidade.

Ataxia cerebelar induzida por drogas com frequência está associada com confusão; etanol e sedativos costumam estar associados com *delirium* e agitação. Na maioria dos casos, é necessário somente um tratamento de apoio. As características distintivas da intoxicação com cada um desses grupos de drogas são discutidas detalhadamente no Capítulo 4.

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

Patogênese

A encefalopatia de Wernicke (ver também Capítulo 4) é um distúrbio agudo compreendendo a tríade clínica de **ataxia**, **oftalmoplegia** e **confusão**. Ela é causada pela deficiência de **tiamina** (**vitamina B_1**) e é mais comum em alcoolistas crônicos, mas pode ocorrer como uma consequência de má nutrição decorrente de qualquer causa.

Tabela 8-9 Diagnóstico diferencial de ataxia cerebelar

Aguda
Intoxicação por drogas: etanol, sedativo-hipnóticos, anticonvulsivantes, alucinógenos[1]
Encefalopatia de Wernicke[1]
Isquemia ou infarto vertebrobasilar[1]
Hemorragia cerebelar[1]
Distúrbios inflamatórios
Crônica
Esclerose múltipla[1, 2]
Degeneração cerebelar alcoólica
Degeneração cerebelar induzida por fenitoína
Hipotireoidismo
Degeneração cerebelar paraneoplásica
Ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes
Ataxia-telangiectasia
Doença de Wilson
Degeneração hepatolenticular adquirida
Doença de Creutzfeldt-Jakob
Tumor de fossa posterior[1]
Malformações da fossa posterior[1]

[1]Também pode estar associado com disfunção vestibular central.
[2]Também pode produzir ataxia sensorial.

Achados clínicos

O envolvimento cerebelar e vestibular pode contribuir com a ataxia, que afeta principal ou exclusivamente a marcha; as pernas são atáxicas em somente cerca de um quinto dos pacientes, e os braços em um décimo dos casos. A disartria é rara. Outros achados incluem síndrome amnésica ou estado confusional global, nistagmo horizontal ou combinado (horizontal e vertical), paralisia do reto lateral bilateralmente e ausência de reflexos do tendão do calcâneo. O teste calórico mostra disfunção vestibular bilateral ou unilateral. Também pode ocorrer paralisia do olhar conjugado, anormalidades pupilares e hipotermia.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente que seja alcoolista ou em pacientes com risco de má nutrição estabelecido pela resposta clínica à **tiamina** (100 mg por via intravenosa). As paralisias oculares tendem a melhorar em algumas horas; o nistagmo, a ataxia e a confusão aguda melhoram em alguns dias. O nistagmo horizontal pode persistir. A ataxia é completamente reversível em somente cerca de 40% dos pacientes, nos quais a recuperação costuma ocorrer em semanas a meses.

ISQUEMIA E INFARTO VERTEBROBASILAR

Ataques isquêmicos transitórios e acidentes vasculares cerebrais (ver também Capítulo 13), com frequência, estão associados com ataxia ou vertigem.

Oclusão da artéria auditiva interna

A oclusão da artéria auditiva interna (**Figura 8-9**), que supre o nervo vestibulococlear (VIII), causa vertigem de origem vestibular central e perda auditiva unilateral. Este vaso pode se originar da artéria basilar ou da artéria cerebelar inferior anterior. A vertigem é acompanhada de nistagmo, com a fase rápida batendo em direção ao lado envolvido. A perda auditiva é unilateral e do tipo neurossensorial.

Infarto medular lateral

Infarto medular lateral, que normalmente é causado por oclusão proximal da artéria vertebral, produz a **síndrome de Wallenberg** (**Figura 8-10**). As manifestações clínicas variam, dependendo da extensão do infarto.

1. **Vertigem**, **náusea**, **vômitos** e **nistagmo** resultam do envolvimento dos núcleos vestibulares.
2. **Rouquidão** e **disfagia** são causadas pelo envolvimento do núcleo motor dorsal do nervo vago (X), do núcleo solitário e do núcleo ambíguo.
3. **Síndrome de Horner ipsilateral, ataxia de membros e perda de toda a sensibilidade sobre a face, além do tato leve e da sensibilidade postural nos membros** são decorrentes do envolvimento do trato simpático descendente, do pedúnculo cerebelar inferior e do núcleo espinal do nervo trigêmeo (V).
4. **O comprometimento da sensibilidade dolorosa e térmica nos membros** resulta do envolvimento do trato espinotalâmico.

Infarto cerebelar

O cerebelo é suprido por três artérias: a artéria cerebelar superior, a artéria cerebelar inferior anterior e a artéria cerebelar inferior posterior (**Figura 8-11**). O território suprido por cada um destes vasos é altamente variável, de um indivíduo para o outro e entre os dois lados do cerebelo em determinado paciente. Os pedúnculos cerebelares superior, médio e inferior normalmente são supridos pelas artérias cerebelares superior, anterior inferior e posterior inferior, respectivamente.

A oclusão de qualquer artéria cerebelar pode causar infarto cerebelar; as síndromes clínicas produzidas em geral são distinguíveis somente pelos achados associados do tronco cerebral. Sinais de infarto cerebelar incluem ataxia de membro ipsilateral, **lateropulsão** (queda em direção ao lado da lesão ou, menos comumente, para o lado oposto da lesão) e **hipotonia**. Outros sinais e sintomas podem estar presentes, dependendo da extensão do envolvimento cerebelar e de tronco cerebral; esses sinais são cefaleia, náusea, vômitos, vertigem, nistagmo, disartria, paralisia ocular ou do olhar, fraqueza facial ou perda sensorial e hemiparesia contralateral ou déficit hemissensorial. Infarto ou compressão do tronco cerebral por edema cerebelar pode resultar em coma e óbito.

O diagnóstico de infarto cerebelar é feito por TC ou RM, que permitem a diferenciação entre infarto e hemorragia, devendo ser feitas prontamente. A compressão de tronco cerebral é uma indicação para descompressão cirúrgica e ressecção do tecido infartado, que pode salvar a vida.

Infarto mesencefálico paramediano

O infarto mesencefálico paramediano, causado pela oclusão dos ramos penetrantes paramedianos da artéria basilar, afeta as fibras nervosas do nervo oculomotor (III) e o núcleo rubro (**Figura 8-12**). O resultado (**síndrome de Benedikt**) é o comprometimento ipsilateral do nervo oculomotor (III) (produzindo parali-

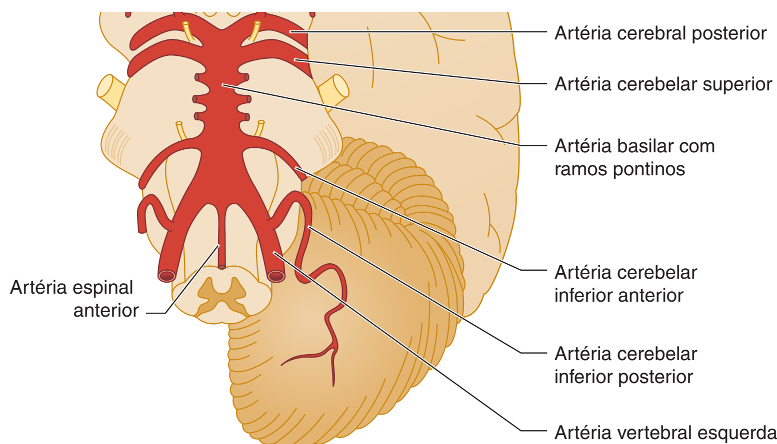
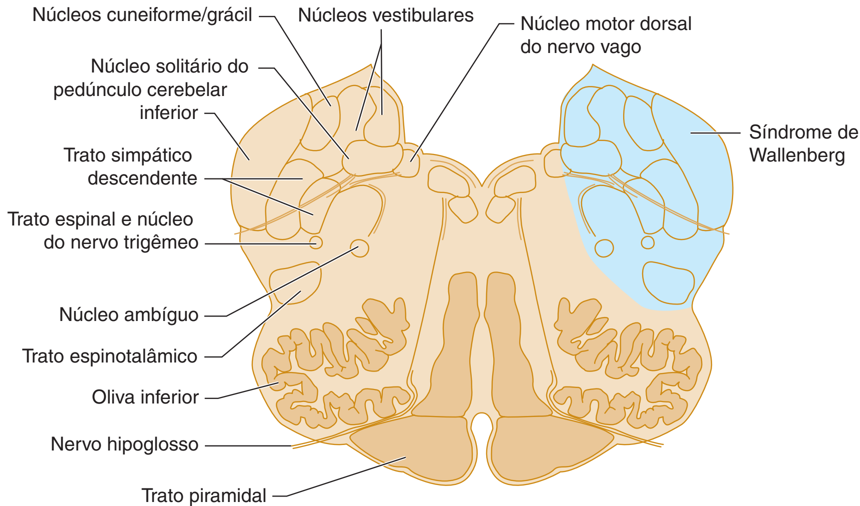
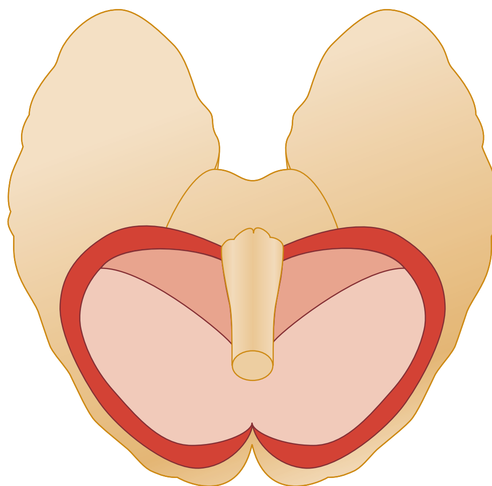


Figura 8-9 Principais artérias da fossa posterior. (Reproduzida, com permissão, de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: Mc-Graw-Hill; 2010.)



▲ **Figura 8-10** Infarto medular lateral (síndrome de Wallenberg) mostrando a área do infarto (sombreada) e as estruturas anatômicas afetadas.

sia do reto medial com uma pupila dilatada e fixa) e a ataxia de membro contralateral (em geral afetando somente o braço). Sinais cerebelares resultam do envolvimento do núcleo rubro, que recebe uma projeção cruzada do cerebelo na porção ascendente do pedúnculo cerebelar superior.



▲ **Figura 8-11** Suprimento arterial do cerebelo visto de cima.

HEMORRAGIA CEREBELAR

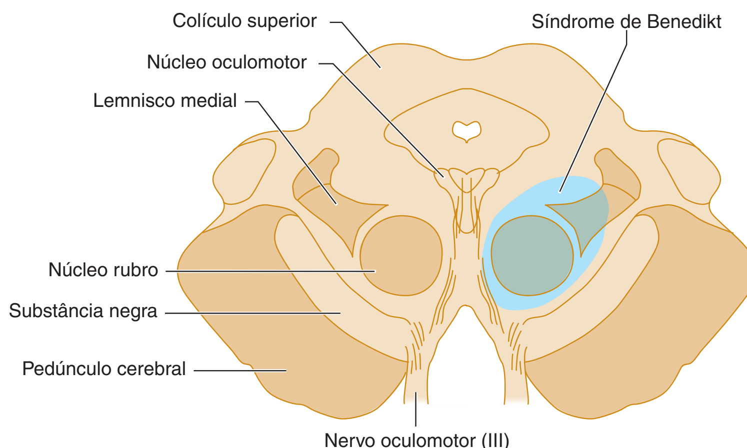
Patogênese

A hemorragia cerebelar (ver também Capítulo 13), em geral, é decorrente de doença vascular hipertensiva; causas incomuns incluem anticoagulação, malformação arteriovenosa, discrasia sanguínea, tumor e traumatismo. Hemorragias cerebelares hipertensivas geralmente estão localizadas na substância branca profunda do cerebelo e costumam se estender para dentro do quarto ventrículo.

Achados clínicos

A hemorragia cerebelar causa **cefaleia** de início súbito, que pode estar acompanhada de **náusea**, **vômitos** e **vertigem**, seguida de **ataxia da marcha** e **comprometimento da consciência**, que geralmente evoluem em um período de horas.

Na apresentação, os pacientes podem estar completamente alerta, confusos ou comatosos. A pressão arterial em geral está elevada, podendo existir rigidez de nuca. As pupilas com frequência são pequenas e reagem lentamente. Paralisia do olhar ipsilateral (com olhar preferencial para longe do lado da hemorragia) e paralisia facial periférica ipsilateral são comuns. O olhar preferencial não é superado pela estimulação calórica com água fria. Nistagmo pode estar presente, e o reflexo corneano ipsilateral pode estar deprimido. O paciente, quando alerta, apresenta ataxia postural e da marcha; uma ataxia de membros é menos comum. No estágio tardio de compressão do tronco cerebral, existe espasticidade nas pernas e respostas extensoras plantares estão presentes.



▲ **Figura 8-12** Infarto mesencefálico paramediano (síndrome de Benedikt). A área do infarto está indicada pelo sombreamento.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de hemorragia cerebelar pode passar despercebido ou ser mais tardio, resultando em óbito, caso a marcha não seja examinada em todos os pacientes com hipertensão e cefaleia aguda ou depressão da consciência.

O LCS com frequência é sanguinolento, mas a punção lombar deve ser evitada, pois pode levar a uma síndrome de herniação. O procedimento diagnóstico de escolha é a TC. O tratamento consiste em evacuação cirúrgica do hematoma, um procedimento que pode salvar vidas.

DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS

Infecção viral

A ataxia cerebelar causada por **infecção viral** é uma das principais manifestações da encefalite de Saint Louis e também é observada na demência associada ao HIV e na meningoencefalite decorrente de varicela, parotidite, poliomielite, mononucleose infecciosa e coriomeningite linfocítica.

Infecção bacteriana

Infecção bacteriana é uma causa incomum de ataxia cerebelar, mas 10 a 20% dos abscessos cerebrais estão localizados no cerebelo, e a ataxia pode ser uma característica da meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos, ou *Haemophilus influenzae* em crianças. *Legionella pneumophila* também pode produzir uma síndrome cerebelar sem evidência clínica de meningite.

Ataxia cerebelar aguda da infância

A ataxia cerebelar aguda da infância é caracterizada por ataxia grave da marcha, que segue uma infecção viral aguda ou vacinação e em geral se resolve completamente em alguns meses.

Encefalomielite disseminada aguda

Uma desmielinização idiopática e imunologicamente mediada da substância branca cerebelar pode produzir ataxia, frequentemente, associada com distúrbio da consciência, convulsões, sinais neurológicos focais ou mielopatia (Capítulo 9).

Variante de Fisher da síndrome de Guillain-Barré

Ataxia, **oftalmoplegia** e **arreflexia** constituem esta variante da síndrome de Guillain-Barré, que se apresenta mais comumente com paralisia ascendente (Capítulo 9). Os sintomas se desenvolvem durante alguns dias. A ataxia afeta principalmente a marcha e o tronco, com um envolvimento menor dos membros individuais; a disartria é incomum. No LCS, pode haver um aumento da proteína. A insuficiência respiratória é rara, e a evolução costuma ser gradual; a recuperação completa frequentemente ocorre em semanas a meses.

DISTÚRBIOS CRÔNICOS

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Patogênese

A esclerose múltipla (ver também Capítulo 9) se caracteriza clinicamente por disfunção neurológica remitente e recorrente em múltiplos locais do sistema nervoso central, podendo incluir vias vestibulares, cerebelares e sensoriais. Os sinais e sintomas estão associados com **desmielinização** e **perda axonal**, que afetam principalmente a substância branca.

Achados clínicos

O **nistagmo** é um dos achados mais comuns. **Disartria** também costuma ocorrer, e a **vertigem** não é tão frequente. Uma **ataxia da marcha** é uma queixa de apresentação em 10 a 15% dos pacientes e em geral é decorrente do envolvimento cerebelar. Sinais cerebelares estão presentes em cerca de um terço dos pacientes ao primeiro exame, e geralmente se desenvolvem no dobro desse número. A **ataxia de membros** é comum, costuma ser bilateral e tende a afetar ambas as pernas ou os quatro membros.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se fortemente em uma história de episódios múltiplos de disfunção neurológica, separados no tempo e no espaço. Podem ser encontradas evidências de lesões subclínicas, como neurite óptica e oftalmoplegia internuclear, sinais piramidais ou evidências laboratoriais. A análise do LCS pode revelar bandas oligoclonais, aumento de IgG, aumento de proteína ou uma leve pleocitose linfocítica. O registro de respostas evocadas visuais, auditivas ou somatossensoriais (Capítulo 2) também pode documentar locais de envolvimento subclínico. A TC ou a RM mostra áreas de desmielinização.

Tratamento

O tratamento é discutido no Capítulo 9.

DEGENERAÇÃO CEREBELAR ALCOÓLICA

Patogênese

Nos alcoolistas crônicos, pode ocorrer o desenvolvimento de uma síndrome cerebelar característica, provavelmente como resultado de deficiência nutricional. Alterações degenerativas no cerebelo são amplamente restritas ao verme cerebelar (**Figura 8-13**), que também é o local de envolvimento cerebelar na encefalopatia de Wernicke.

Características clínicas

A degeneração cerebelar alcoólica é mais comum em homens e geralmente tem seu início entre os 40 e 60 anos. Pacientes afetados têm uma história típica de ingestão diária de álcool ou compulsão para beber, com duração de 10 anos ou mais, com inadequação dietética associada. A maioria dos pacientes passou por outras complicações médicas do alcoolismo, como doença hepática, *delirium tremens*, encefalopatia de Wernicke ou polineuropatia. O distúrbio em geral tem um início insidioso e progride de modo gradual, eventualmente atingindo um nível de platô em relação ao déficit. Uma progressão durante semanas a meses é mais comum, mas, em alguns casos, a ataxia aparece abruptamente.

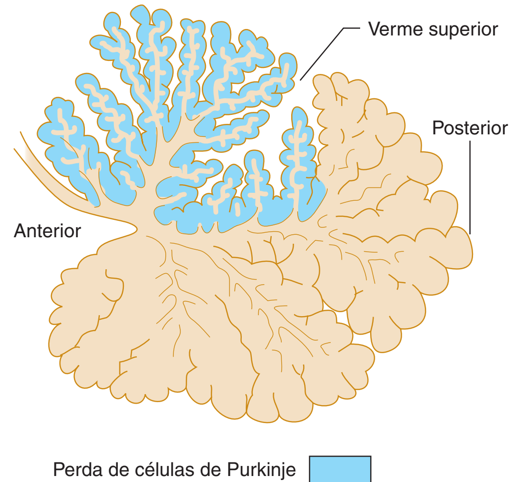


Figura 8-13 Distribuição da doença na degeneração cerebelar alcoólica. Incidência mediossagital do cerebelo, mostrando perda de células de Purkinje, confinada ao verme superior.

A **ataxia da marcha** é uma característica universal e quase sempre é o problema que leva o paciente a procurar ajuda médica. As pernas também estão atáxicas no teste calcanhar-joelho em cerca de 80% dos pacientes. Achados comuns associados incluem déficits sensoriais distais no pé e ausência de reflexos do tendão do calcâneo, resultantes de polineuropatia. Ataxia dos braços, nistagmo, disartria, hipotonia e instabilidade do tronco são observados com menor frequência. A TC ou a RM pode mostrar atrofia cerebelar (**Figura 8-14**), mas este é um achado inespecífico.

Tratamento

Não existe um tratamento específico à disposição, mas os pacientes devem receber **tiamina** em decorrência do papel aparente desempenhado pela deficiência de tiamina na patogênese da encefalopatia de Wernicke, uma síndrome relacionada.

DEGENERAÇÃO CEREBELAR INDUZIDA POR TOXINAS

As células de Purkinje e as células granulosas do cerebelo são seletivamente vulneráveis a várias toxinas. Estes componentes podem causar degeneração cerebelar associada com nistagmo, disartria e ataxia afetando os membros, o tronco e a marcha. Além do álcool (discutido previamente), drogas e outras toxinas que podem produzir essa síndrome incluem o anticonvulsivante fenitoína; o estabilizador do humor lítio; o antiarrítmico amiodarona; as drogas anticâncer fluorouracil e citarabina; o inalante tolueno, usado por viciados em drogas ilícitas, e os metais



▲ **Figura 8-14** TC na degeneração cerebelar alcoólica, mostrando atrofia acentuada do verme cerebelar, com preservação relativa dos hemisférios cerebelares. (Cortesia de A. Gean.)

pesados: chumbo, mercúrio e tálio. O tratamento é a suspensão dos agentes causais e, para o fluorouracil, a administração de tiamina (vitamina B_1). No entanto, as síndromes cerebelares induzidas por toxinas podem ser irreversíveis.

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo pode causar uma síndrome cerebelar subaguda ou cronicamente progressiva, que é mais comum em mulheres de meia-idade ou mais idosas. Os sintomas se desenvolvem em meses a anos. Sintomas sistêmicos de mixedema costumam preceder o distúrbio cerebelar, mas os pacientes ocasionalmente se apresentam primeiro com ataxia.

A ataxia da marcha está universalmente presente, sendo o achado mais evidente. A ataxia de membros também é comum e pode ser assimétrica. Disartria e nistagmo ocorrem menos frequentemente. Outros distúrbios neurológicos relacionados ao hipotireoidismo podem coexistir com envolvimento cerebelar, incluindo perda auditiva neurossensorial, síndrome do túnel do carpo, neuropatia ou miopatia.

Estudos laboratoriais mostram níveis reduzidos de hormônios da tireoide, aumento do hormônio tireoestimulante e, frequentemente, aumento da proteína no LCS.

Terapia de reposição com levotiroxina, 25 a 50 μg, aumentada gradualmente para 100 a 200 μg/dia por via oral, em geral produz uma melhora definitiva, mas incompleta.

DEGENERAÇÃO CEREBELAR PARANEOPLÁSICA

Patogênese

A degeneração cerebelar pode ocorrer como um efeito remoto (paraneoplásico) de um câncer sistêmico. Câncer pulmonar (em especial de pequenas células), câncer ovariano, doença de Hodgkin e câncer de mama são as neoplasias mais comumente associadas.

A degeneração paraneoplásica afeta difusamente o verme cerebelar e os hemisférios. O mecanismo patogênico, em muitos casos, parece envolver **anticorpos onconeurais**, que apresentam uma reação cruzada com os antígenos de células tumorais e células de Purkinje cerebelares.

Achados clínicos

Os sintomas cerebelares podem aparecer antes ou depois do diagnóstico de um câncer sistêmico e normalmente se desenvolvem durante meses. Embora o distúrbio em geral progrida de modo constante, pode se estabilizar; foi descrita remissão com tratamento da neoplasia subjacente.

Ataxia da marcha e de membros é caracteristicamente proeminente, e disartria ocorre na maioria dos casos. Os membros podem ser afetados assimetricamente. O nistagmo é raro. Envolvimento paraneoplásico de outras regiões do sistema nervoso central pode produzir disfagia, demência, distúrbios da memória, sinais piramidais ou neuropatia.

Diagnóstico

Anticorpos onconeurais, como anti-Yo (câncer de ovário e mama), anti-Hu (câncer pulmonar de pequenas células) ou anti-Ri (câncer de mama), podem ser eventualmente detectados no sangue (**Tabela 8-10**). O LCS pode apresentar pleocitose linfocítica leve ou proteína aumentada.

O diagnóstico de degeneração cerebelar paraneoplásica é mais difícil quando os sintomas neurológicos precedem a descoberta de um câncer subjacente. A ocorrência frequente de disartria e disfagia ajuda a distinguir essa condição de outras síndromes cerebelares, produzidas por alcoolismo crônico ou hipotireoidismo. A ataxia dos braços sugere que o álcool é uma causa improvável. Encefalopatia de Wernicke sempre deve ser considerada, uma vez que os pacientes com câncer são suscetíveis à má nutrição.

Tabela 8-10 Anticorpos onconeurais associados com degeneração cerebelar paraneoplásica e síndromes paraneoplásicas relacionadas

Síndrome	Antígeno											
	Hu	Yo	Ri	CV2	Ma	Anfifisina	Tr	Zic4	mGluR1[1]	VGKC[2]	VGCC[3]	GAD[4]
Sistema nervoso central												
Degeneração cerebelar	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Encefalite límbica	+				+	+				+		+
Encefalomielite	+			+		+	+					
Opsoclono-mioclonia			+									
Pessoa rígida						+						+
Sistema nervoso periférico												
Neuronopatia sensorial	+											
Neuromiotonia										+		
Lambert-Eaton											+	

[1]Receptor metabotrópico de glutamato, tipo 1.
[2]Canal de potássio voltagem-dependente.
[3]Canal de cálcio voltagem-dependente, tipo P/Q.
[4]Ácido glutâmico descarboxilase.
Adaptada de Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327-340 and Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-854.

Tratamento

O tratamento é dirigido para o tumor subjacente, sendo suplementado em alguns casos com imunoterapia (p. ex., imunoglobulina intravenosa, 400 a 1.000 mg/dia, até uma dose total de 2 a 3 g; metilprednisolona, até 1 g/dia por via intravenosa; prednisona, 1 mg/kg/dia por via oral; plasmaférese; ciclofosfamida, 2 mg/kg/dia por via oral, ou rituximabe, 375 mg/m^2 por via intravenosa a cada mês, durante quatro meses).

ATAXIA ESPINOCEREBELAR AUTOSSÔMICA DOMINANTE

A ataxia espinocerebelar (SCA, de *spinocerebellar ataxia*) autossômica dominante engloba um grupo de distúrbios genéticos e clinicamente heterogêneos (**Tabela 8-11**).

Genética

Pelo menos três tipos de mutações podem produzir SCA autossômica dominante: expansão de **repetições do CAG trinucleotídeo** codificando para **tratos poliglutamina** (**poliQ**), expansão de repetições tri ou pentanucleotídeos em regiões não codificantes e mutações de ponto (**Figura 8-15**). Destes, os distúrbios poliQ são os mais comuns e mais bem caracterizados, afetando uma grande variação de classes proteicas, incluindo canais de íons, receptores, enzimas e proteínas citoesqueléticas.

Uma característica surpreendente dos transtornos poliQ é que a expansão trinucleotídeo é instável e tende a aumentar ainda mais com o tempo. Isso é responsável pelo fenômeno de **antecipação**, no qual a idade de início diminui, a gravidade da doença aumenta, ou ambos, em gerações sucessivas.

Adicionalmente às SCAs, os distúrbios poliQ incluem atrofia muscular bulbospinal (doença de Kennedy, Capítulo 9) e doença de Huntington (Capítulo 11).

Patogênese

Expansões poliQ conferem um **ganho tóxico de função** sobre a proteína-alvo. O trato poliQ anormalmente longo predispõe a proteína a alterações conformacionais, dobramento incorreto e clivagem proteolítica (**Figura 8-16**). Consequentemente, fragmentos proteicos propensos à agregação são gerados e, em alguns casos, translocam do citoplasma até o núcleo. Acredita-se que a disfunção e a morte neuronal resultem de alguma combinação de toxicidade direta de proteínas anormais sobre seus agregados citoplasmáticos ou nucleares; distúrbio de função proteossomal, transporte axonal ou função nuclear, e interações entre proteínas.

Achados clínicos

As SCAs autossômicas dominantes mostram variação clínica considerável, mesmo em uma família determinada. Em geral, estão associadas com início na idade

Tabela 8-11 Características genéticas e clínicas das ataxias espinocerebelares (SCAs) autossômicas dominantes

Doença	Gene	Proteína	Repetição[1]	Síndrome[2]
SCA1	*ATXN1*	Ataxina 1	CAG_n	ADCA I
SCA2	*ATXN2*	Ataxina 2	CAG_n	ADCA I
SCA3/DMJ (doença de Machado-Joseph)	*ATXN3*	Ataxina 3	CAG_n	ADCA I
SCA4	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Neuropatia sensorial
SCA5	*SPTBM2*	β-III espectrina	Nenhuma	ADCA III
SCA6	*CACNA1A*	Canal de cálcio, tipo P/Q, voltagem-dependente, subunidade α_{1A}	CAG_n	ADCA III
SCA7	*ATXN7*	Ataxina 7	CAG_n	ADCA II
SCA8	Desconhecido	Desconhecida	CAG_n/[CTG_n]	ADCA I
SCA9	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	ADCA I
SCA10	*ATXN10*	Ataxina 10	[$ATTCT_n$]	ADCA III
SCA11	*TTBK2*	Tau tubulina quinase 2	Nenhuma	ADCA III
SCA12	*PPP2R2B*	Proteína fosfatase 2, subunidade regulatória B, isoforma β	CAG_n	ADCA I
SCA13	*KCNC3*	Canal de potássio, voltagem-dependente, subfamília *shaw*-relacionada, membro 3	Nenhuma	Início na infância, retardo mental
SCA14	*PRKCG*	Proteína-quinase C, subunidade γ	Nenhuma	ADCA III
SCA15	*ITPR1*	Receptor inositol 1,4,5-trifosfato, tipo 1	Nenhuma	ADCA III
SCA16	*ITPR1*	Receptor inositol 1,4,5-trifosfato, tipo 1	Nenhuma	ADCA III
SCA17	*TBP*	Proteína de ligação TATA *box*	CAG_n	ADCA I
SCA18	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Atrofia muscular, déficit sensorial
SCA19	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Defeito cognitivo leve
SCA20	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Disfonia, tremor de palato
SCA21	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Sinais extrapiramidais
SCA22	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	ADCA III
SCA23	*PDYN*	Prodinorfina	Nenhuma	Tremor, discinesia
SCA25	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	Ataxia, neuropatia sensorial
SCA26	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	ADCA III
SCA27	*FGF14*	Fator 14 do crescimento de fibroblasto	Nenhuma	ADCA I
SCA28	*AFG3L2*	Gene familiar ATPase 2 semelhante ao 3	Nenhuma	ADCA I
SCA30	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	ADCA III
SCA31	*BEAN1*	Expressa no cérebro, associada com NEDD4	[$TGGAA_n$]	ADCA III
SCA32	Desconhecido	Desconhecida	Nenhuma	ADCA I
SCA35	*TGM6*	Proteína-glutamina γ-glutamiltransferase 6	Nenhuma	ADCA I
SCA36	*NOP56*	Proteína nuclear 56	Nenhuma	Doença do neurônio motor

[1] XYZ_n, repetição de trinucleotídeo XYZ expandido; $VWXYZ_n$, repetição de pentanucleotídeo VWXYZ expandido. CAG_n repete o código para tratos poliglutamina; os colchetes indicam repetições não codificadas.
[2] ADCA I inclui ataxia, disartria, sinais piramidais, sinais extrapiramidais, oftalmoplegia e demência; ADCA II inclui ataxia, disartria e maculopatia pigmentar; ADCA III inclui ataxia, disartria e, algumas vezes, sinais piramidais leves. Adaptada de www.neuro.wustl.edu.

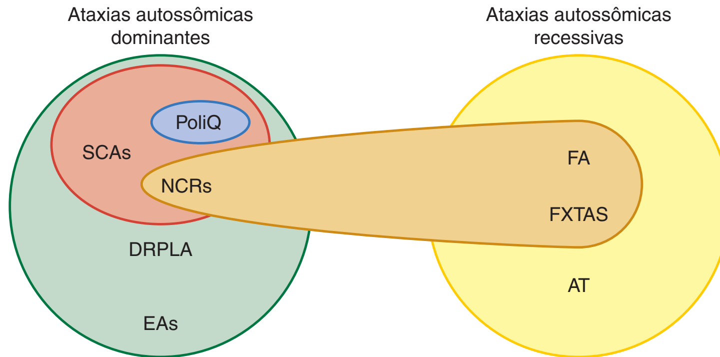


Figura 8-15 Mecanismos genéticos nas ataxias hereditárias. As ataxias autossômicas dominantes incluem as ataxias espinocerebelares (SCAs), a atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA) e as ataxias episódicas (EAs). As ataxias autossômicas recessivas incluem a ataxia de Friedreich (FA, de *Friedreich ataxia*), a síndrome tremor-ataxia associada ao X frágil (FXTAS, de *fragile X-associated tremor-ataxia syndrome*) e a ataxia-telangiectasia (AT). Em algumas SCAs, mas não em todas, observa-se dois modos distintos de hereditariedade autossômica dominante. Em uma delas (*em azul na figura*), existe uma expansão patológica de uma repetição de trinucleotídeo CAG na região codificadora de um gene afetado, que é traduzida em um trato poliglutamina (PoliQ) anormalmente longo dentro da proteína (p. ex., SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12 ou 17). Na outra (em marrom na figura), existe uma expansão patológica de uma repetição de um tri ou pentanucleotídeo em regiões não codificadoras (NCRs, de *noncoding regions*) da proteína que, embora não transladadas, interferem com a função da proteína (p. ex., SCA8, 10 ou 31). Duas ataxias autossômicas recessivas, FA e FXTAS, também envolvem repetições de trinucleotídeo em regiões não codificadoras.

adulta e síndrome cerebelar lentamente progressiva, na qual a ataxia da marcha é uma característica precoce e proeminente. Achados extracerebelares são comuns, incluindo envolvimento cognitivo, piramidal, extrapiramidal, do neurônio motor, do nervo periférico ou macular.

As SCAs mais comuns são 1, 2, 3, 6 e 7. A SCA1 produz ataxia da marcha, ataxia de membros e disartria, com envolvimento do tronco cerebral, mas pouca anormalidade cognitiva. A SCA2 se caracteriza pela associação de ataxia e disartria, com movimentos oculares sacádicos lentos e polineuropatia. A SCA3 (**doença de Machado-Joseph**) é especialmente comum em pacientes com um ancestral português; a ataxia é acompanhada de retração palpebral, piscamento reduzido, oftalmoplegia externa, disartria, disfagia e, algumas vezes, parkinsonismo ou neuropatia periférica. A SCA6 é comparativamente menos grave e progride de modo mais lento, sendo mais limitada ao envolvimento cerebelar que as demais SCAs. A SCA7 é distinguida pela degeneração retiniana levando à cegueira, além da ataxia.

A atrofia do cerebelo e, algumas vezes, a atrofia do tronco cerebral podem ser aparentes na TC ou na RM (**Figura 8-17**). No entanto, o diagnóstico definitivo é feito pela demonstração dos defeitos conhecidos do gene SCA no exame genético. Não existe tratamento específico para as SCAs, mas terapia ocupacional e fisioterapia, além de dispositivos que auxiliam a deambulação, podem ser úteis; o aconselhamento genético pode estar indicado.

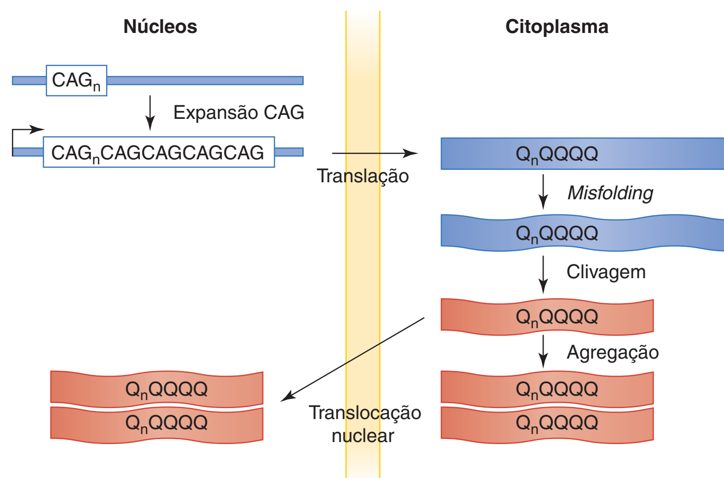
OUTRAS ATAXIAS CEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Atrofia dentatorrubropalidoluisiana

A atrofia dentatorrubropalidoluisiana (**DRPLA**, de *dentatorubral pallidoluysian atrophy*) é um distúrbio hereditário dominante que resulta de uma expansão poliglutamina no gene *ATN1* que codifica para a proteína atrofina 1. A DRPLA causa ataxia, coreia, demência, convulsões e mioclonias. Por suas características extrapiramidais proeminentes, esse distúrbio é discutido no Capítulo 11.

Ataxias episódicas

Ataxias episódicas são distúrbios autossômicos dominantes caracterizados por crises transitórias de ataxia cerebelar, que podem ser precipitadas por estresse físico ou emocional. A ataxia episódica 1 (**EA1**, de *episodic ataxia 1*) resulta de mutações no gene *KCN1A*, que codifica para o canal de potássio voltagem-dependente Kv1.1. As crises podem durar segundos a minutos e podem ocorrer várias vezes ao dia; mioquimia – um movimento muscular involuntário tipo tremor – costuma ocorrer entre os episódios. **EA2** é causada por mutações no gene *CACNA1A*, que codifica para a subunidade α_{1A} do canal de cálcio tipo P/Q voltagem-dependente; esse gene também está afetado na SCA6 e na enxaqueca familiar hemiplégica (Capítulo 6). As crises são mais prolongadas que na EA2, durando várias horas; o nistagmo e a ataxia lentamen-



▲ **Figura 8-16** Mecanismos propostos para o processamento e a toxicidade de poliQ proteína. Nas doenças poliQ que incluem várias ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes, um gene contendo uma repetição de trinucleotídeo CAG (CAG_n) passa por mutação por expansão da repetição. A proteína anormal resultante (Q_nQQQQ) contém um trato poliQ anormalmente longo, que induz alterações conformacionais que promovem má-formação (*misfolding*). A proteína que passou por má-formação está sujeita à clivagem proteolítica, que gera fragmentos anormais e possivelmente tóxicos, que também podem ter uma tendência aumentada a translocação do citoplasma para o núcleo, agregação ou ambas. Como um resultado desses eventos, a função neuronal está comprometida, e os neurônios podem, eventualmente, morrer. Ainda não se sabe como ocorre a neurotoxicidade e a morte neuronal, mas podem existir múltiplos mecanismos, e estes podem diferir nas doenças poliQ. Possíveis fatores contribuintes incluem toxicidade direta de *monômeros* ou oligômeros de proteínas malformadas ou clivadas, ou agregados citoplasmáticos (*em vermelho na figura*); comprometimento da degradação proteossomal, do transporte axonal ou da função nuclear, e interações entre proteínas poliQ e outras proteínas celulares.

te progressiva persistem entre os episódios agudos. A **acetazolamida** (500 mg por via oral quatro vezes ao dia) muitas vezes pode prevenir ou aliviar os sintomas agudos na EA2. **EA5** também afeta canais de cálcio voltagem-dependentes, mas nesse caso a mutação encontra-se em *CACNB4*, que codifica a subunidade β. **EA6** é decorrente de mutações em *SLC1A3*, que codifica o transportador de glutamato glial EAAT1. A captação de glutamato está diminuída, levando a um aumento da entrada excitatória nas células de Purkinje cerebelares. Acredita-se que EA1 e EA6 prejudiquem a função do canal por efeitos negativos dominantes, enquanto EA2 envolve haploinsuficiência; o mecanismo em EA5 é incerto.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

Patogênese

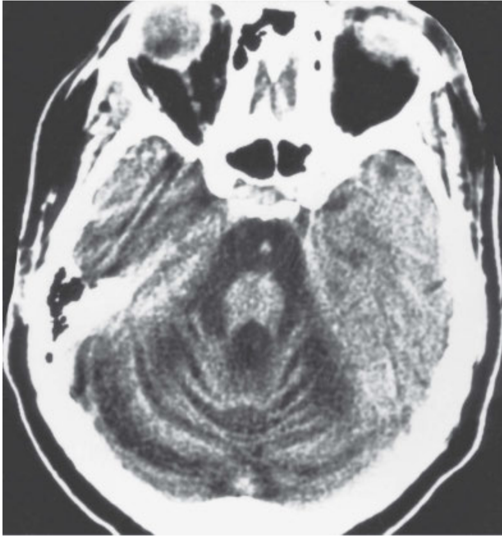
Ataxia-telangiectasia (também conhecida como síndrome de Louis-Bar) é um distúrbio com hereditariedade autossômica recessiva, com início na infância. Esse distúrbio resulta de mutações de perda de função no gene ataxia-telangiectasia mutado (***ATM***), que codifica para uma proteína-quinase serina/treonina relacionada à fosfatidilinositol-3-quinase. Foram descritas deleções, inserções e substituições. Um defeito no reparo de quebras na cadeia dupla de DNA parece estar envolvido na patogênese.

Achados clínicos

A ataxia-telangiectasia se caracteriza por **ataxia cerebelar progressiva**, **telangiectasias oculocutâneas**, **infecções sinusais** e **pulmonares**, e **tumores linfoides**. Todos os pacientes sofrem de degeneração pancerebelar progressiva, caracterizada por nistagmo, disartria e ataxia da marcha, de membros e do tronco. Coreoatetose, perda da sensibilidade vibratória e postural nas pernas, arreflexia e distúrbios dos movimentos oculares voluntários são achados praticamente universais. Deficiência mental costuma ser observada na segunda década.

Telangiectasia oculocutânea em geral aparece na idade adolescente. As conjuntivas bulbares são as primeiras afetadas, seguidas pelas áreas expostas à luz solar, incluindo orelhas, nariz, face e fossa antecubital e poplítea. As lesões vasculares, que raramente sangram, poupam o sistema nervoso central.

Comprometimento imunológico geralmente se torna evidente na infância mais tardia, com infecções sinopulmonares recorrentes em mais de 80% dos pacientes. Processos malignos ocorrem em cerca de um



▲ **Figura 8-17** TC na atrofia espinocerebelar, mostrando um cerebelo e tronco cerebral atrófico. (Cortesia de A. Gean.)

terço dos pacientes e incluem linfoma não Hodgkin, leucemia e doença de Hodgkin.

Outros achados clínicos comuns são alterações progéricas da pele e do cabelo, hipogonadismo e diabetes melito insulino-dependente. As anormalidades laboratoriais características incluem redução dos níveis circulantes de IgG2, IgA e IgE e elevação da α-fetoproteína e dos níveis de antígeno carcinoembriônico.

Como as manifestações vasculares e imunológicas da ataxia-telangiectasia ocorrem depois dos sintomas neurológicos, a condição pode ser confundida com ataxia de Friedreich, que também se manifesta na infância (ver adiante). A ataxia-telangiectasia pode ser distinguida por seu início mais precoce (antes dos quatro anos), associação com coreoatetose e ausência de cifoescoliose.

Não existe tratamento específico para ataxia-telangiectasia, mas antibióticos são úteis no tratamento de infecções. Raios X devem ser evitados em decorrência da hipersensibilidade à radiação ionizante presente nesse distúrbio.

DOENÇA DE WILSON

Sintomas cerebelares podem ocorrer na doença de Wilson, um distúrbio do metabolismo do cobre, caracterizado por deposições de cobre em diversos tecidos. A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo, que resulta de mutações no gene *ATP7B*, que codifica para o polipeptídeo β de uma ATPase de transporte do cobre. Como as características extrapiramidais em geral são as manifestações neurológicas mais proeminentes, a doença de Wilson é discutida mais detalhadamente no Capítulo 11.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

A doença de Creutzfeldt-Jakob é descrita no Capítulo 5 como uma doença priônica que causa demência. Sinais cerebelares estão presentes em cerca de 60% dos casos, e os pacientes apresentam ataxia em cerca de 10% dos casos. O envolvimento cerebelar é difuso, mas o verme com frequência é mais gravemente afetado. Diferente da maioria dos demais distúrbios cerebelares, a depleção de células granulosas costuma ser mais pronunciada do que a perda de células de Purkinje.

Pacientes com manifestações cerebelares da doença de Creutzfeldt-Jakob relatam mais frequentemente ataxia da marcha como queixa inicial. A demência costuma ser evidente nesse momento, e disfunção cognitiva se desenvolve eventualmente. Nistagmo, disartria, ataxia do tronco e ataxia de membros estão presentes inicialmente em cerca da metade dos pacientes com a forma atáxica da doença de Creutzfeldt-Jakob. A evolução se caracteriza por demência progressiva, mioclonias e disfunção extrapiramidal e piramidal. O óbito normalmente ocorre dentro de um ano depois do início do quadro.

TUMORES DE FOSSA POSTERIOR

Os tumores de fossa posterior causam sintomas cerebelares quando se originam no cerebelo ou quando o comprimem a partir de fora. Os tumores cerebelares mais comuns em crianças são os astrocitomas e os meduloblastomas, enquanto as metástases de locais primários situados fora do sistema nervoso predominam nos adultos (**Tabela 8-12**).

▶ Achados clínicos

Pacientes com tumores cerebelares apresentam-se com cefaleia decorrente de aumento da pressão intracraniana ou com ataxia. Náusea, vômitos, vertigem, paralisias de nervos cranianos e hidrocefalia são comuns. A natureza dos achados clínicos varia com a localização do tumor. A maioria das metástases está localizada nos hemisférios cerebelares, causando sinais cerebelares assimétricos. Meduloblastomas e ependimomas, por sua vez, tendem a se originar na linha média, com envolvimento precoce do verme e hidrocefalia.

▶ Diagnóstico e tratamento

Como na maioria dos tumores cerebrais, a TC ou a RM são extremamente úteis para o diagnóstico, mas a

Tabela 8-12 Tumores do cerebelo

Tipo	Porcentagem de todos os tumores cerebelares	Porcentagem dos tumores cerebelares em adultos (≥ 20 anos)
Metástases	36	56
Astrocitoma	28	10
Meduloblastoma	16	9
Schwannoma	4	7
Hemangioblastoma	4	5
Meningioma	4	5
Ependimoma	2	1
Outros	6	7

Dados de Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R. *Disorders of the Cerebellum.* Vol 21 of *Contemporary Neurology Series.* Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1981, p. 334.

biópsia pode ser necessária para a caracterização histológica. Os métodos de tratamento incluem ressecção cirúrgica, irradiação e quimioterapia. Os corticoides são úteis para controlar o edema associado ao tumor.

1. **Metástases** – a partir do pulmão e da mama e, menos frequentemente, de outros locais – são os tumores mais comuns do cerebelo, em especial em adultos. O local do tumor primário pode ou não ser evidente no momento em que o paciente se apresenta com envolvimento do sistema nervoso central. Se o local não for evidente, um exame cuidadoso das mamas e da pele, raios X de tórax, exame urinário e testes para verificar a presença de sangue oculto nas fezes podem levar ao diagnóstico. Em pacientes com metástases cerebelares, o prognóstico costuma ser pior do que para pacientes com lesões supratentoriais. Pacientes com carcinoma de mama tendem a sobreviver por mais tempo do que aqueles com tumores pulmonares primários.
2. **Astrocitomas cerebelares** geralmente ocorrem entre os 2 e 20 anos, mas pacientes mais velhos também podem ser afetados. Esses tumores com frequência são histologicamente benignos e têm aspecto cístico. Os sintomas de hipertensão intracraniana, incluindo cefaleia e vômitos, normalmente precedem o início da disfunção cerebelar em vários meses. O astrocitoma cerebelar é potencialmente curável, desde que uma ressecção cirúrgica completa seja possível.
3. **Meduloblastoma** é comum em crianças, mas raro em adultos. Esse tumor parece se originar das células progenitoras neuronais da camada granular do cerebelo, com mutações ativadoras na via sinalizadora de Hedgehog, ou das células progenitoras do tronco cerebral dorsal, com mutações ativadoras na via Wnt. Em contraste com os astrocitomas, os meduloblastomas tendem a ser altamente malignos. Com frequência, disseminam-se pelo espaço subaracnoide e ventrículos, podendo metastatizar para fora do sistema nervoso. Enquanto os meduloblastomas da infância estão localizados na linha média, os tumores que começam na idade adulta em geral se originam lateralmente. Cefaleia, vômitos, ataxia e deterioração visual são sintomas comuns de apresentação. Hemiataxia é um achado frequente em adultos, decorrente da localização hemisférica da maioria dos tumores. Ataxia da marcha, papiledema, nistagmo, paralisia facial e rigidez de nuca também são comuns. Sem tratamento, o meduloblastoma causa óbito em poucos meses após sua apresentação. O tratamento com ressecção cirúrgica parcial, descompressão e irradiação craniospinal pode prolongar a sobrevida por anos. Desenvolvimento dos tumores na idade adulta e sexo feminino são fatores prognósticos favoráveis.
4. **Neuromas acústicos** foram discutidos previamente como uma causa de disfunção do nervo vestibular. O crescimento desse tumor ou de outros tumores menos comuns do ângulo cerebelopontino pode resultar em compressão do hemisfério cerebelar ipsilateral, causando hemiataxia, associada aos sintomas precoces de vertigem e perda auditiva. Esses tumores são histologicamente benignos e com frequência podem ser completamente ressecados.
5. **Hemangioblastoma** é um tumor benigno raro que em geral afeta adultos. Pode ser uma anormalidade isolada ou uma característica da doença de von Hippel-Lindau, que resulta de uma mutação dominante no gene supressor tumoral *VHL*. Características de doença de von Hippel-Lindau associadas incluem hemangioblastoma da retina; cistos renais, pancreáticos ou de outras vísceras, e policitemia. Os pacientes apresentam cefaleia, e os achados comuns de exame incluem papiledema, nistagmo e ataxia. O tratamento é a ressecção cirúrgica.
6. **Meningiomas da fossa posterior** constituem 9% de todos os meningiomas. São tumores benignos, derivados de células da aracnoide e que envolvem o cerebelo indiretamente por meio de compressão. As localizações dos meningiomas de fossa posterior (em ordem decrescente de frequência) incluem a superfície posterior do osso petroso, o tentório cerebelar, o clivo, as convexidades cerebelares e o forame magno. Os meningiomas crescem lentamente e em geral se apre-

sentam com cefaleia, embora tumores do ângulo cerebelopontino possam ser notados quando dão origem a sintomas de nervos cranianos ou tronco cerebral. Quando possível, a ressecção cirúrgica completa é curativa.

7. **Ependimomas** se originam mais comumente das paredes ou do plexo coroide do quarto ventrículo. Assim como os meduloblastomas, são tumores malignos que se disseminam pelo sistema ventricular e costumam ocorrer em crianças. Em decorrência de sua localização, podem produzir hidrocefalia precocemente; sinais cerebelares causados por compressão são manifestações tardias ou menores. Ressecção cirúrgica, irradiação craniospinal e procedimentos de derivação para aliviar a hidrocefalia podem prolongar a sobrevida, mas a disseminação generalizada desses tumores e recorrências pós-operatórias são comuns.

MALFORMAÇÕES DA FOSSA POSTERIOR

Anomalias do desenvolvimento afetando o cerebelo e o tronco cerebral podem se apresentar com sintomas vestibulares ou cerebelares na idade adulta. Isso ocorre mais comumente com a **malformação de Arnold-Chiari** tipo I (adulto), que consiste em deslocamento para baixo das tonsilas cerebelares pelo forame magno. As manifestações clínicas dessa malformação estão relacionadas com envolvimento cerebelar, hidrocefalia obstrutiva, compressão do tronco e **siringomielia** (um cisto, ou siringomielia localizado na medula espinal). A malformação de Arnold-Chiari tipo II está associada com **mielomeningocele** (protrusão de medula espinal, raízes nervosas e meninges por um defeito de fusão na coluna vertebral) e tem seu início na infância.

Ataxia cerebelar no tipo I da malformação em geral afeta a marcha e é bilateral; em alguns casos, é assintomática. A compressão do tronco cerebral por tecido cerebelar herniado pode estar associada com vertigem, nistagmo e paralisia de nervos cranianos inferiores. A siringomielia normalmente produz uma distribuição em manto da sensibilidade térmica e dolorosa defeituosa.

A malformação de Arnold-Chiari pode ser diagnosticada por TC ou RM, que demonstram a herniação tonsilar cerebral. Pacientes com cefaleia, dor nucal, hidrocefalia ou outros sintomas relacionados à compressão do cerebelo ou do tronco cerebral podem se beneficiar da descompressão cirúrgica do forame magno. A dor neuropática pode responder a antidepressivos ou anticonvulsivantes (ver Capítulo 12).

ATAXIAS SENSORIAIS

A ataxia sensorial geralmente é o resultado de comprometimento proprioceptivo, decorrente de lesões dos nervos sensitivos periféricos (**neuropatia sensorial**), dos gânglios de raízes nervosas (**neuronopatia sensorial**), ou das colunas posteriores da medula espinal (**mielopatia**) (**Tabela 8-13**). Os achados clínicos incluem posição articular defeituosa e sensibilidade vibratória comprometida nas pernas e, algumas vezes, nos braços, postura instável com sinal de Romberg e uma marcha de qualidade arrastada ou escarvante.

NEUROPATIA OU NEURONOPATIA SENSORIAL

As polineuropatias que afetam **grandes fibras mielinizadas** e as **neuronopatias sensoriais** (que envolvem **gânglios de raízes nervosas**) são os distúrbios periféricos mais prováveis de apresentar ataxia. Exemplos proeminentes incluem a neuronopatia sensorial anticorpo anti-Hv positiva associada com câncer pulmonar de pequenas células, a neuronopatia decorrente do consumo de altas doses de piridoxina e a variante de Fisher da síndrome de Guillain-Barré. Essas condições são discutidas mais detalhadamente no Capítulo 10.

Tabela 8-13 Causas de ataxia sensorial

Neuropatias ou neuronopatias sensoriais[1]
Envenenamento por cianeto (cassava*)
Doença de Dejerine-Sottas (HMSN[2] tipo III)
Difteria (radiculoneuropatia tardia)
Neuropatias imunologicamente mediadas (síndrome GALOP, síndrome anticorpo anti-MAG, síndrome de Miller Fisher, síndrome anticorpo anti-GD1b)
Isoniazida
Neuronopatia sensorial paraneoplásica (anticorpos anti-Hu)
Análogos da platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)
Envenenamento por podofilina (incluindo etoposídeo)
Uso excessivo de piridoxina (vitamina B_6)
Doença de Refsum
Neuropatia atáxica sensorial (autossômica dominante)
Neuropatia atáxica sensorial com disartria e oftalmoparesia (autossômica recessiva)
Taxol
Mielopatia[3]
Mielite transversa aguda
Doença por HIV (mielopatia vacuolar)
Esclerose múltipla
Tumor ou compressão medular
Malformações vasculares
Lesões combinadas
Ataxia de Friedreich
Neurossífilis (*tabes dorsalis*)
Óxido nitroso
Deficiência de vitamina B_{12}
Deficiência de vitamina E (incluindo abetalipoproteinemia)

[1]Envolvendo grandes fibras sensoriais mielinizadas.
[2]Neuropatia hereditária motora e sensorial.
[3]Envolvendo colunas posteriores.
*N. de T.: Cassava ou mandioca.

MIELOPATIA

As mielopatias que afetam as **colunas posteriores** também podem causar ataxia. Uma causa comum dessa síndrome é a esclerose múltipla, discutida anteriormente como uma causa de ataxia cerebelar e, no Capítulo 9, como causa de mielopatia.

LESÕES COMBINADAS

Diversas doenças podem afetar as vias sensitivas centrais e periféricas (**Figura 8-18**). Exemplos incluem a neurossífilis (*tabes dorsalis*) e a doença de sistemas combinados por deficiência de vitamina B_{12}, que são discutidas em outro local como causas de demência (Capítulo 5) ou distúrbios sensoriais (Capítulo 10). Outro exemplo é a ataxia de Friedreich, discutida a seguir.

ATAXIA DE FRIEDREICH

A ataxia de Friedreich é um distúrbio autossômico recessivo, com início na infância, sendo a causa mais comum de ataxia hereditária. Resulta de uma repetição expandida de GAA trinucleotídeo em uma região não codificada do gene *FXN*, que causa perda funcional de uma proteína mitocondrial, a **frataxina**. Os principais achados patológicos são degeneração dos gânglios da raiz dorsal, grandes axônios mielinizados dos nervos periféricos sensitivos, tratos corticospinais e núcleo dentado do cerebelo, com envolvimento secundário dos tratos espinocerebelares, das colunas posteriores e do núcleo dorsal de Clarke.

Achados clínicos

A média de idade no início do quadro é de cerca de 13 anos, com repetições GAA longas correlacionadas com início precoce. O sintoma inicial em geral é a ataxia progressiva da marcha, seguida de ataxia de membros, disartria e marcha sensorial atáxica. O exame neurológico mostra, classicamente, arreflexia patelar e do tornozelo, comprometimento da sensibilidade postural e vibratória nas pernas e fraqueza nas pernas (algumas vezes no braço), assim como respostas extensoras plantares. **Pé cavo** (arco do pé alto e ferimentos nos pododáctilos causados por fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos do pé) é um sinal amplamente conhecido, mas também pode ocorrer em outros distúrbios neurológicos (p. ex., doença de Charcot-Marie-Tooth).

Cifoescoliose grave progressiva pode levar a uma doença restritiva pulmonar crônica. **Miocardiopatia** pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva, arritmia e óbito. Outras anormalidades incluem comprometimento visual decorrente de **atrofia óptica** e **diabetes melito**.

A ataxia de Friedreich geralmente pode ser diferenciada de outras degenerações cerebelares e espinocerebelares por seu início recente e pela presença de comprometimento sensorial proeminente, arreflexia, anormalidades esqueléticas e miocardiopatia.

Tratamento e prognóstico

Atualmente não existe um tratamento para as manifestações neurológicas da ataxia de Friedreich. O antioxidante idebenona pode ser benéfico para a miocardiopatia associada, e encontra-se em estudos para os sintomas neurológicos. Procedimentos ou dispositivos ortopédicos são úteis para melhorar a cifoescoliose e o distúrbio da marcha. A duração média da doença sintomática é de cerca de 25 anos, com óbito ocorrendo com uma média de idade de aproximadamente 40 anos. As causas comuns de óbito são miocardiopatia e infecções.

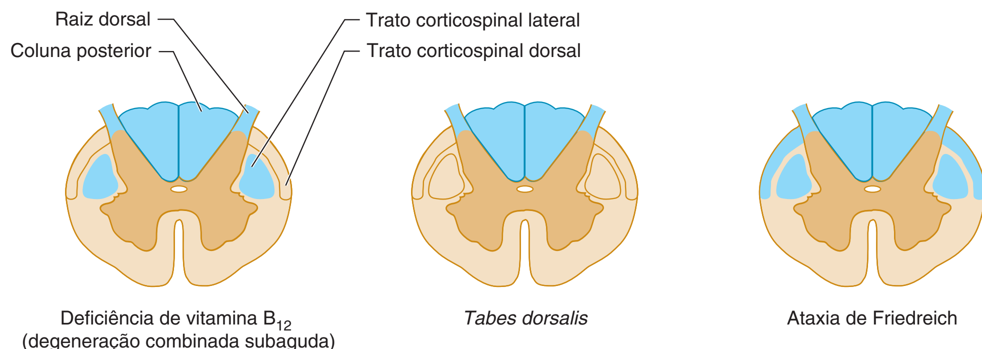


Figura 8-18 Principais locais de doença da medula espinal (sombreados) nos distúrbios que produzem ataxia sensorial.

REFERÊNCIAS

Gerais

Bovo R, Ciorba A, Martini A. Vertigo and autoimmunity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:13-19.

Brunberg JA, Expert Panel on Neurologic Imaging. Ataxia. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1420-1422.

Kaski D, Seemungal BM. The bedside assessment of vertigo. *Clin Med.* 2010;10:402-405.

Kerber KA. Vertigo and dizziness in the emergency department. *Emerg Med Clin Nortn Am.* 2009;27:39-50.

Distúrbios vestibulares

Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373:1974-1986.

Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain.* 2008;131:2538-2552.

Gonzalez CM, González FM, Trinidad A, et al. Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1371-1376.

Helminski JO, Zee DS, Janssen I, Hain TC. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther.* 2010;90:663-678.

Horak FB. Postural compensation for vestibular loss. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1164:76-81.

Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358-367.

Pong WW, Gutmann DH. The ecology of brain tumors: lessons learned from neurofibromatosis-1. *Oncogene.* 2011;30:1135-1146.

Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010;375:1203-1211.

Wippold FJ II, Turski PA. Vertigo and hearing loss. *Am J Neuroradiol.* 2009;30:1623-1625.

Distúrbios cerebelares

Bauer PO, Nukina N. The pathogenic mechanisms of polyglutamine diseases and current therapeutic strategies. *J Neurochem.* 2009;110:1737-1765.

Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: solving a persistent puzzle. *DNA Repair (Amst).* 2008;7:1028-1038.

Brown K, Mastrianni JK. The prion diseases. *J Geriat Psychiatr Neurol.* 2010;23:277-298.

Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327-340.

Fernández AA, Guerrero AI, Martínez MI, et al. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10(suppl 1):S1.

Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17:1408-1418.

Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12:212-230.

Jen JC, Graves TD, Hess EJ, et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain.* 2007;130:2484-2493.

Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010;9:94-104.

Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:759-769.

Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2008;18:12-19.

Mulholland PJ. Susceptibility of the cerebellum to thiamine deficiency. *Cerebellum.* 2006;5:55-63.

Ng JMY, Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:493-501.

Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmol.* 2009;29:227-237.

Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-854.

Shakkottai VG, Paulson HL. Physiologic alterations in ataxia. Channeling changes into novel therapies. *Arch Neurol.* 2009;66:1196-1201.

Takahashi T, Katada S, Onodera O. Polyglutamine diseases: Where does toxicity come from? What is toxicity? Where are we going? *J Mol Cell Biol.* 2010;2:180-191.

Ye BS, Kim YD, Nam HS, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Clinical manifestations of cerebellar infarction according to specific lobular involvement. *Cerebellum.* 2010;9:571-579.

Distúrbios sensitivos

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:139-153.

Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303:1-12.

Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83:1425-1430.

Marmolino D. Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Res Rev.* 2011;67:311-330.

Pestronk A. Neuromuscular Disease Center Web site. St. Louis, MO: Washington University; 2011. http://neuromuscular.wustl.edu/.

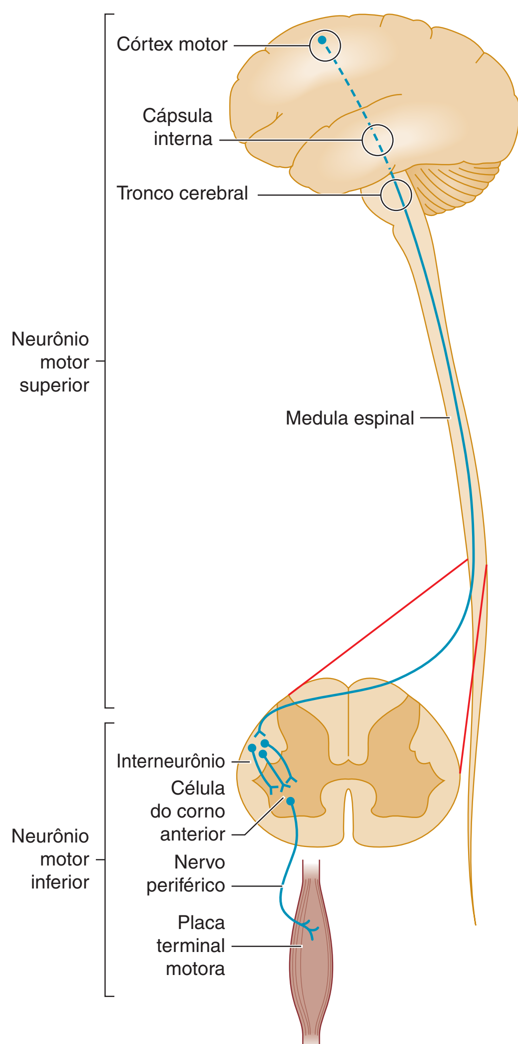
Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration—recent insights from MS pathology. *Biochem Biophys Acta.* 2011;1812:275-282.

Teive HA, Haratz S, Zavala J, Munhoz RP, Scola RH, Werneck LC. Lhermitte's sign and vitamin B12 deficiency: case report. *Sao Paulo Med J.* 2009;127:171-173.

9 Distúrbios motores

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

A função motora normal depende da transmissão de sinais do cérebro para o tronco cerebral ou a medula espinal por **neurônios motores superiores** e deles para o músculo esquelético por **neurônios motores inferiores** (**Figura 9-1**). Por conseguinte, a função motora pode estar comprometida por uma lesão que envolva essa via em qualquer lugar ao longo de sua extensão. As estruturas envolvidas na regulação ou execução da atividade motora incluem o sistema piramidal e extrapiramidal, o cerebelo e os neurônios motores inferiores nos núcleos dos nervos cranianos do tronco cerebral e dos cornos anteriores da medula espinal.



▲ **Figura 9-1** Base anatômica dos conceitos de neurônio motor superior e neurônio motor inferior.

O **sistema piramidal** (**Figura 9-2**) consiste em fibras do **neurônio motor superior** que descem do córtex cerebral pela cápsula interna, atravessam a pirâmide medular e, em seguida, decussam em sua maioria, para descer no trato corticospinal lateral do lado oposto de sua origem, onde fazem sinapse com interneurônios e neurônios motores inferiores na medula espinal.

Todas as demais influências descendentes sobre os neurônios motores inferiores pertencem ao **sistema extrapiramidal** e se originam principalmente nos núcleos da base e no cerebelo. Os distúrbios dos núcleos da base (Capítulo 11) e do cerebelo (Capítulo 8) são considerados separadamente.

As fibras motoras que formam os nervos cranianos e periféricos têm sua origem nos **neurônios motores inferiores** (**Figura 9-3**). Um distúrbio de função em qualquer ponto do sistema nervoso periférico (célula de corno anterior, raiz nervosa, plexo de membro, nervo periférico ou junção neuromuscular) pode comprometer a função motora, assim como a doença que primariamente afeta os próprios músculos.

HISTÓRIA

Pacientes com déficits motores geralmente se queixam de fraqueza, sensação de peso, rigidez, desajeitamento, distúrbio do controle muscular ou dificuldade na execução dos movimentos. O termo **fraqueza** algumas vezes é usado de um modo não específico para denotar fadiga ou perda de energia, motivação ou entusiasmo, e deve-se tomar o cuidado de esclarecer o que o paciente quer dizer. A palavra é usada apropriadamente para indicar perda de **força muscular**, e é nesse sentido que é empregada aqui.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Vários aspectos da queixa atual devem ser documentados.

▶ Modo de início

Um início agudo sugere um distúrbio vascular, como acidente vascular cerebral ou certos distúrbios tóxicos ou metabólicos, enquanto um início subagudo ao longo de dias a semanas está comumente associado com um processo neoplásico, infeccioso ou inflamatório (**Tabela 9-1**). Fraqueza que evolui lentamente ao longo de vários meses ou anos muitas vezes tem uma base hereditária, degenerativa, endocrinológica ou neoplásica.

▶ Evolução

Um aumento progressivo do déficit motor desde seu início sugere uma atividade contínua do processo subjacente. Uma progressão episódica sugere uma origem vascular ou inflamatória; uma evolução constantemente progressiva é mais sugestiva de distúrbio neoplásico ou de condições degenerativas, como a doença de neurônio motor. Uma flutuação rápida dos sintomas ao longo de períodos curtos (p. ex., atividade levando à fadiga e uma exacerbação da fraqueza; o repouso é seguido de recuperação da força) é característica de miastenia grave.

▶ Distribuição dos sintomas

A distribuição da fraqueza e a presença de sintomas associados podem indicar o local aproximado da lesão.

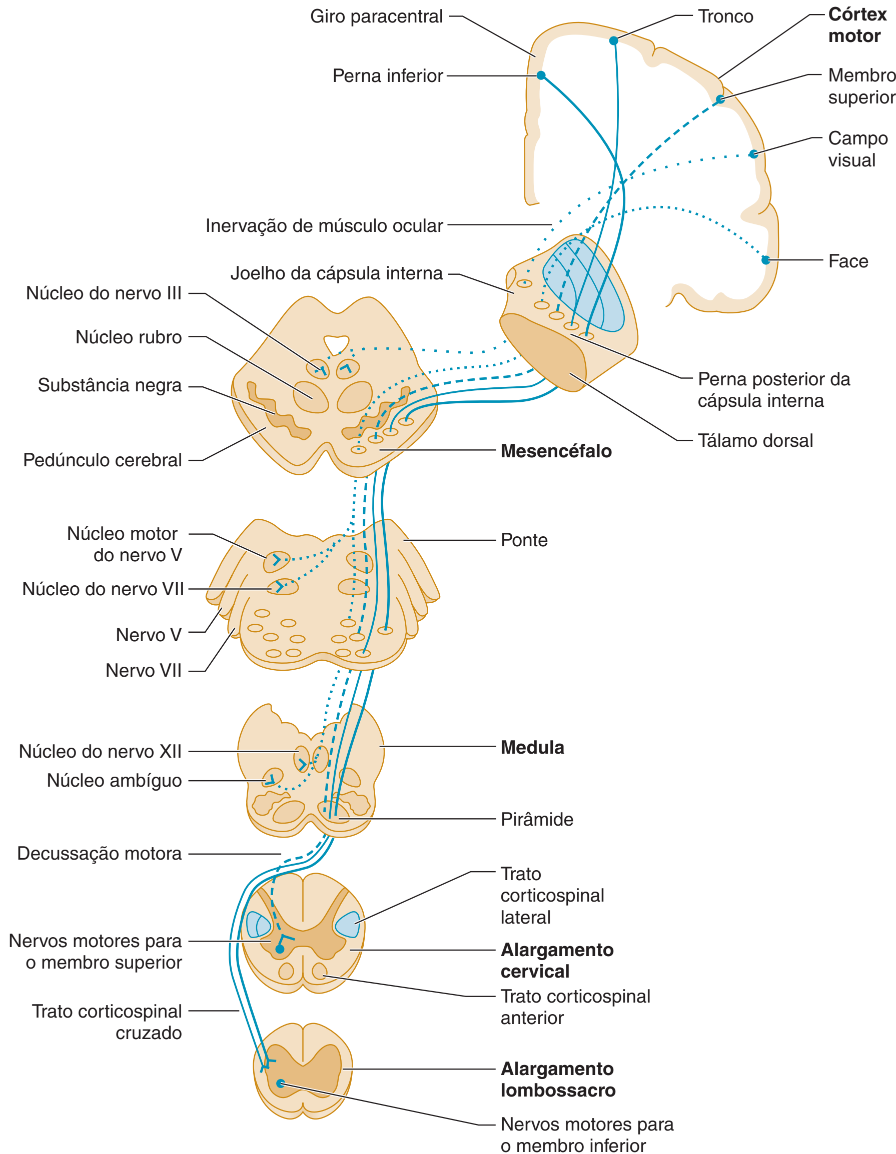
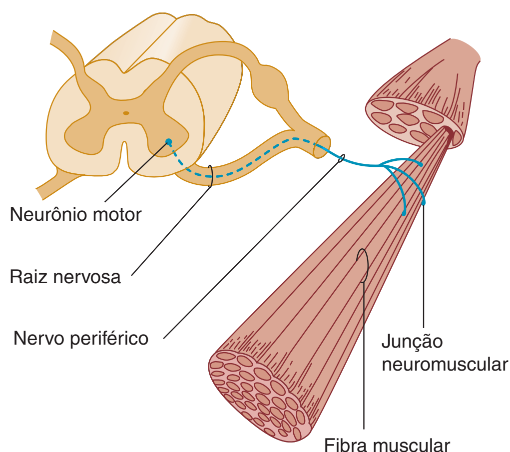


Figura 9-2 Vias do neurônio motor superior. Os tratos embaixo à esquerda são apresentados fora da medula, somente para maior clareza. (De McPhee SJ, Hammer GD: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 6th ed. New York: 2009, McGraw Hill.)

Por exemplo, uma fraqueza no braço e na perna direita pode resultar de uma lesão do córtex motor contralateral ou da via corticospinal em qualquer ponto acima do quinto segmento cervical da medula espinal. Fraqueza facial direita associada indica que a lesão deve estar situada acima do nível do núcleo do nervo facial (VII) no tronco cerebral, e uma afasia (Capítulo 1) ou um defeito de campo visual (Capítulo 7) acompanhante localiza a lesão no hemisfério cerebral.

Sintomas associados

A presença e a distribuição de quaisquer anormalidades sensoriais também são úteis na localização da lesão em pacientes com fraqueza. Anormalidades sensoriais lateralizadas para o mesmo lado da fraqueza sugerem lesão hemisférica; uma lesão cortical indica negligência ou desatenção sensorial, agrafestesia (incapacidade de identificar pelo tato um número escrito sobre a pele), astereognosia (incapacidade de identifi-



▲ **Figura 9-3** Componentes anatômicos da unidade motora.

car pelo tato um objeto colocado na mão) ou comprometimento da discriminação de dois pontos, quando a função sensorial periférica está intacta. A perda sensorial abaixo de determinado nível segmentar no tronco sugere uma lesão da medula espinal, enquanto alterações sensoriais distais nos membros favorecem uma lesão do nervo periférico. Doenças de células do corno anterior e de junções neuromusculares ou doenças musculares não são acompanhadas por alterações na sensibilidade.

O caráter dos sintomas associados pode sugerir a natureza da lesão em qualquer local do sistema nervoso. Assim, uma fraqueza progressiva nas pernas, causada por mielopatia, frequentemente, é precedida ou acompanhada de dor nas costas ou nas pernas, quando a mielopatia é decorrente de lesão compressiva – mas não quanto tem uma base metabólica ou hereditária.

Gravidade dos sintomas

Deve ser feita uma tentativa de avaliação da gravidade funcional de um déficit motor pela determinação da ocorrência ou não de qualquer restrição nas atividades de vida diária, dificuldade em realizar tarefas previamente conhecidas ou redução da tolerância ao exercício.

A natureza do distúrbio funcional depende dos músculos envolvidos. Fraqueza nos músculos proximais das pernas leva à dificuldade de subir ou descer escadas ou de levantar a partir de uma posição de cócoras, enquanto fraqueza nos braços leva à dificuldade com tarefas como pentear os cabelos. Fraqueza distal nos braços pode levar a desajeitamento, dificuldade com tarefas motoras finas, como abotoar ou amarrar cadarços, e, eventualmente, incapacidade de pegar ou segurar objetos com as mãos, de modo que até mesmo comer se torna difícil ou impossível.

Tabela 9-1 Algumas causas de fraqueza de início agudo ou subagudo

Lesões supraespinais
Acidente vascular cerebral Outras lesões estruturais
Lesões da medula espinal
Infecciosas: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana Inflamatórias: mielite transversa, esclerose múltipla Compressivas: tumor, protrusões discais, abscesso Vasculares: infarto, hematomielia
Distúrbios de célula do corno anterior
Infecção por vírus da pólio, infecção por vírus Coxsackie, infecção por vírus do Oeste do Nilo
Distúrbios de nervos periféricos
Síndrome de Guillain-Barré Difteria Envenenamento paralítico por marisco Porfiria Envenenamento com arsênico Toxicidade por organofosforados
Distúrbios da junção neuromuscular
Miastenia grave Botulismo Toxicidade por aminoglicosídeos
Distúrbios musculares
Miopatias necrosantes Hipo ou hipercalemia aguda Paralisias periódicas

O envolvimento dos músculos supridos pelos nervos cranianos pode levar a diplopia (nervo oculomotor [III], troclear [IV] ou abducente [VI]); dificuldade para mastigar (nervo trigêmeo [V]) ou sugar, assoprar ou fazer caretas (nervo facial [VII]), ou dificuldade na deglutição, com regurgitação nasal e disartria (nervos glossofaríngeo [IX], vago [X] e hipoglosso [XII]).

Fraqueza nos músculos respiratórios leva à taquipneia, ao uso de músculos acessórios da respiração e à ansiedade em um estágio em que as gasometrias arteriais geralmente ainda são normais. Uma capacidade vital inferior a 1 litro em um adulto em geral requer suporte ventilatório, especialmente quando a fraqueza está aumentando.

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

A importância da história depende da queixa atual do paciente e da natureza de todas as doenças prévias. Por exemplo, em um paciente com carcinoma pulmonar conhecido, uma fraqueza nos membros pode ser decorrente de metástases ou de uma complicação

remota (não metastática) do câncer. Em um paciente diabético, uma fraqueza nas pernas pode refletir o envolvimento de nervos periféricos, do plexo ou de múltiplas raízes nervosas, e uma fraqueza na mão em um paciente mixedematoso pode estar associada com a síndrome do túnel do carpo.

A história deve incluir uma observação cuidadosa de todos os medicamentos tomados pelo paciente. Fármacos podem causar neuropatia periférica, prejudicar a transmissão neuromuscular ou levar à miopatia (**Tabela 9-2**).

HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO

Quando os sintomas se desenvolvem na tenra infância, na infância ou na idade adulta jovem, é especialmente importante obter uma história completa do desenvolvimento, incluindo detalhes sobre o parto, o peso ao nascer, as condições do paciente durante o período neonatal e as datas em que foram alcançados os marcos motores*. Doença cerebral congênita ou perinatal é responsável pela maioria dos casos de diplegia infantil (fraqueza nos quatro membros, com as pernas mais gravemente afetadas que os braços).

HISTÓRIA FAMILIAR

Fatores hereditários podem ser importantes; portanto, a origem familiar deve ser explorada. Alguns tipos de miopatia, doença de neurônio motor e neuropatia periférica têm uma base genética, como algumas degenerações espinocerebelares, paraparesia espástica hereditária e outros distúrbios neurológicos. Em alguns casos, pode ser necessário examinar outros membros da família para determinar se o distúrbio do paciente tem uma base hereditária.

EXAME NEUROLÓGICO

SISTEMA MOTOR

Ao examinar o sistema motor, uma abordagem sistemática ajudará a evitar que anormalidades importantes passem despercebidas. Uma rotina sequencial para o exame deve ser desenvolvida.

Aspecto muscular

1. Perda de massa muscular ou **atrofia** muscular sugere que a fraqueza seja decorrente de uma lesão dos neurônios motores inferiores ou do próprio músculo. A distribuição da atrofia pode ajudar a localizar o distúrbio subjacente. Distúrbios do neurônio motor superior geralmente não estão acompanhados de perda de massa muscular, embora, ocasionalmente, a atrofia muscular possa ocorrer por desuso prolongado.
2. **Pseudo-hipotrofia** muscular ocorre em certas formas de miopatia, mas os músculos aparentemente aumentados em tamanho são, na verdade, fracos e flácidos.
3. **Fasciculações** – espasmos irregulares visíveis na superfície do músculo afetado causados por contrações espontâneas de unidades motoras individuais – sugerem que a fraqueza seja decorrente de uma lesão do neurônio motor inferior. Fasciculações são mais, frequentemente, observadas em distúrbios de células do corno anterior, mas também ocorrem em indivíduos normais.
4. **Espasmos flexores ou extensores** dos membros são observados em distúrbios do neurônio motor superior como resultado de um comprometimento do controle supraespinal sobre a atividade reflexa.

* N. de T.: Sentar, engatinhar, andar, falar.

Tabela 9-2 Distúrbios motores associados a fármacos

Fármacos que causam neuropatia motora (ou predominantemente motora) periférica[1]	
Dapsona Imipramina Sulfonamidas (algumas)	
Fármacos que podem prejudicar a transmissão neuromuscular	
ACTH Antibióticos aminoglicosídeos β-Bloqueadores Cloroquina Colistina Corticosteroides Lítio Catárticos contendo magnésio	Penicilamina Fenotiazinas Fenitoína Polimixina Procainamida Quinidina, quinina Tetraciclina
Miopatia associada com fármacos	
β-Bloqueadores Cloroquina Clofibrato Corticosteroides Fármacos causadores de hipocalemia Emetina	Ácido ε-aminocaproico Inibidores da HMG-CoA-redutase Penicilamina Zidovudina

[1]Diversos fármacos causam neuropatias mistas sensoriais e motoras.

Tônus muscular

Para propósitos clínicos, o tônus pode ser definido como a **resistência do músculo à movimentação passiva de uma articulação**. O tônus depende do grau de contração muscular e das propriedades mecânicas do músculo e do tecido conectivo. O grau de contração muscular, por sua vez, depende da atividade das células do corno anterior, que é regida por mecanismos espinais e supraespinais.

O tônus é avaliado pela observação da posição das extremidades em repouso, pela palpação do ventre muscular e, particularmente, pela determinação da resistência ao estiramento passivo e ao movimento. Para avaliar a resistência ao movimento passivo, o paciente é solicitado a relaxar enquanto cada membro é examinado, observando as grandes articulações por sua amplitude total de movimento em velocidades diferentes e estimando se a força necessária é maior ou menor do que o normal.

Anormalidades posturais podem resultar de uma atividade aumentada de certos grupos musculares, causada por distúrbios da função reflexa, como exemplificado pela postura hemiplégica típica – flexão do membro superior e extensão do membro inferior ipsilateral – de muitos pacientes que tiveram um acidente vascular cerebral.

1. **Hipertonia –** podem ser distinguidos dois tipos de tônus aumentado.
   a. **Espasticidade –** consiste em um aumento no tônus que afeta diferentes grupos musculares com intensidades diferentes. Nos braços, o tônus está mais aumentado nos músculos flexores e adutores do que nos extensores e abdutores; nas pernas, o tônus está mais aumentado nos músculos extensores do que nos flexores. Além disso, a resistência de um músculo afetado não é a mesma durante toda a variação do movimento, mas tende a ser mais acentuada quando se inicia um movimento passivo e, então, diminui com a evolução do movimento (o **fenômeno do canivete**). O aumento do tônus é velocidade-dependente, de modo que um movimento passivo realizado com alta velocidade – mas não com baixa velocidade – será executado com maior resistência. A espasticidade é causada por uma lesão do neurônio motor superior, como um acidente vascular cerebral que envolve o córtex motor suplementar ou o trato corticospinal. No entanto, a espasticidade pode não estar aparente durante vários dias após o início da lesão aguda.
   b. **Rigidez –** consiste em um aumento da resistência a um movimento passivo, que independe da direção do movimento; ou seja, ela afeta igualmente grupos musculares agonistas e antagonistas. O termo **rigidez em cano de chumbo** algumas vezes é usado para propósitos descritivos, enquanto o termo **rigidez em roda dentada** é usado quando existem interrupções superimpostas ao movimento passivo, que provavelmente estão relacionadas ao tremor subjacente. Em geral, a rigidez indica disfunção extrapiramidal e é decorrente de uma lesão dos núcleos da base (p. ex., doença de Parkinson).
2. **Hipotonia (flacidez) –** essa condição se caracteriza por flacidez excessiva – uma redução da resistência ao movimento passivo – de modo que a porção distal do membro é facilmente balançada de um lado para o outro quando a extremidade é passivamente chacoalhada. Em membros hipotônicos, com frequência é possível promover uma hiperextensão das articulações, e o ventre muscular pode ter um aspecto achatado, parecendo menos firme que o comum. Embora a hipotonia em geral esteja relacionada ao envolvimento patológico do suprimento do neurônio motor inferior para os músculos afetados, ela também pode ocorrer em distúrbios musculares primários, interrupção da perna sensorial (aferente) do arco reflexo, doença cerebelar e certos distúrbios extrapiramidais, como doença de Huntington, assim como no estágio agudo de uma lesão piramidal.
3. **Paratonia –** alguns pacientes parecem incapazes de relaxar e tentarão mover o membro examinado da mesma maneira que o médico o faz, apesar de instruções contrárias. Nos casos mais avançados, parece haver rigidez quando o examinador move o membro rapidamente, mas o tônus é normal quando o membro é movido lentamente. Esse fenômeno – paratonia – ocorre especialmente em pacientes com doença do lobo frontal ou doença cerebral difusa.

Força muscular

Quando a força muscular deve ser testada, o paciente é solicitado a resistir à pressão exercida pelo examinador. Com base na história e em outros achados, os músculos com grande probabilidade de estarem afetados são selecionados para a avaliação inicial, e outros músculos são subsequentemente examinados para determinar a distribuição da fraqueza de forma mais completa e para diminuir a lista de possibilidades diagnósticas. Por exemplo, quando se suspeita de uma lesão do neurônio motor superior (piramidal), os extensores e abdutores da extremidade superior e os flexores da extremidade inferior são testados mais detalhadamente, pois esses músculos são os mais afetados. A força de ambos os lados é comparada para que pequenos graus de fraqueza possam ser reconhecidos.

1. **Lesões do neurônio motor superior *versus* inferior –** a fraqueza pode resultar de um distúrbio na função dos neurônios motores superiores ou inferiores; a distribuição da fraqueza é de importância fundamental na distinção entre essas duas possibilidades. Lesões do neurônio motor superior (p. ex., acidente vascular cerebral) levam à fraqueza que envolve caracteristicamente os extensores e abdutores, mais do que os flexores e

adutores dos braços – e os flexores mais do que os extensores das pernas. Lesões do neurônio motor inferior produzem fraqueza nos músculos supridos pelos neurônios afetados; a distribuição particular da fraqueza pode apontar para um envolvimento do neurônio motor inferior na medula espinal, na raiz nervosa, no plexo ou no nível do nervo periférico.

2. **Distúrbios miopáticos *versus* neuropáticos –** a fraqueza também pode resultar de um distúrbio muscular primário (miopatia) ou de um distúrbio da transmissão neuromuscular. Em pacientes com um déficit motor em todos os membros, que não é decorrente de uma lesão do neurônio motor superior, a distribuição proximal da fraqueza sugere um distúrbio miopático, enquanto um envolvimento predominantemente distal sugere um distúrbio de neurônio motor inferior.
3. **Distúrbio da junção neuromuscular –** a grande variação na gravidade e na distribuição da fraqueza durante curtos períodos (p. ex., durante o curso de um dia) sugere miastenia grave, um distúrbio da transmissão neuromuscular.
4. **Distúrbios psicogênicos –** fraqueza aparente que não seja de natureza orgânica também apresenta uma variação característica; esse tipo de fraqueza com frequência é mais grave no exame formal e menos consistente nas atividades de vida diária do paciente. Além disso, a palpação dos músculos antagonistas comumente revela que eles se contraem cada vez que o paciente é solicitado a ativar o agonista.
5. **Graduação da força muscular –** para propósitos práticos e comparativos, a melhor maneira de graduar a força muscular está apresentada na **Tabela 9-3**.
6. **Terminologia para descrever a distribuição da fraqueza – monoplegia** denota paralisia ou fraqueza grave nos músculos de um membro, e **monoparesia** denota fraqueza menos grave em um membro, embora as duas palavras com frequência sejam usadas de modo intercambiável. **Hemiplegia** ou **hemiparesia** é a fraqueza em ambos os membros (e algumas vezes na face) de um lado do corpo; **paraplegia** ou **paraparesia** é a fraqueza nas duas pernas, e **quadriplegia** ou **quadriparesia** (também tetraplegia, tetraparesia) é a fraqueza nos quatro membros.

Tabela 9-3 Graduação da força muscular conforme sistema sugerido pelo Medical Research Council

Grau	Força muscular
5	Força normal
4	Movimento ativo contra resistência e gravidade
3	Movimento ativo contra gravidade, mas não contra resistência
2	Movimento ativo possível somente com eliminação da gravidade
1	Esboço ou traço de contração
0	Ausência de contração

Reproduzida, com permissão, de *Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries*. London, UK: H.M. Stationary Office; 1943.

COORDENAÇÃO

A coordenação da atividade motora pode ser comprometida por fraqueza, distúrbios sensoriais ou doença cerebelar e requer avaliação cuidadosa.

Atividade voluntária é observada quanto a sua precisão, velocidade e regularidade, e quanto à maneira de integração das ações individuais para produzir um movimento complexo liso ou suave.

No **teste dedo-nariz**, o paciente move o dedo indicador até tocar a ponta de seu nariz e, então, move-o para tocar o dedo indicador do examinador; o examinador pode mover seu próprio dedo durante o teste para mudar a localização do alvo, devendo posicioná-lo de forma que o braço totalmente estendido do paciente seja capaz de alcançá-lo.

No teste **calcanhar-joelho-tíbia**, o paciente deitado levanta uma de suas pernas do leito, flete a perna no joelho, posiciona o calcanhar sobre o outro joelho e percorre a região tibial anterior para baixo com o calcanhar, com a maior suavidade possível.

Movimentos rapidamente alternados são testados solicitando ao paciente para bater repetitivamente com uma mão no dorso da outra, para bater com a palma de uma mão sobre o dorso da outra ou sobre o joelho, para parafusar uma lâmpada elétrica imaginária no teto com cada braço e, então, para esfregar os dedos de uma mão em um movimento circular, como se fosse um polimento, no dorso da outra mão.

Outros testes de movimento alternado rápido incluem: tocar o polegar com a ponta do dedo indicador ou tocar o chão o mais rapidamente possível com a sola do pé, sem tirar o calcanhar do chão. Durante os testes, o examinador procura por irregularidades de frequência, amplitude e ritmo, verificando a precisão dos movimentos. Nas lesões piramidais, movimentos voluntários finos são realizados lentamente. Nas lesões cerebelares, a frequência, o ritmo e a amplitude de tais movimentos são irregulares.

Se uma perda de sensibilidade pode ser responsável pelo comprometimento da coordenação, a manobra deve ser repetida com os olhos do paciente fechados e com a atenção visual dirigida para o membro; com o *feedback* visual, ocorre uma melhora da fraqueza e da incoordenação aparente. Em

pacientes com doença cerebelar, a queixa principal e o achado ao exame físico, frequentemente, serão falta de coordenação, e o exame pode revelar um pouco mais. Uma discussão mais aprofundada da ataxia por doença cerebelar e os diferentes termos usados para descrever seus aspectos podem ser encontrados no Capítulo 8.

REFLEXOS TENDINOSOS

Alterações nos reflexos tendinosos (estiramento muscular) podem acompanhar distúrbios da função motora (ou sensorial) e guiar para a causa do déficit motor. O tendão recebe uma leve percussão com um martelo para testar reflexos, produzindo um estiramento súbito e rápido do músculo e de seus fusos. Os reflexos de estiramento clinicamente importantes e os nervos, as raízes nervosas e os segmentos espinais com eles relacionados estão indicados na **Tabela 9-4**. Durante o teste dos reflexos, os membros de cada lado devem ser colocados em posições idênticas, e os reflexos devem ser desencadeados da mesma maneira.

1. **Arreflexia** – A perda aparente dos reflexos tendinosos em um paciente pode refletir meramente uma falta de experiência clínica por parte do examinador. A realização de uma **manobra de Jendrassik** (uma tentativa do paciente de separar os dedos das duas mãos, quando estas estão entrelaçadas) ou outra ação similar de distração (como cerrar o punho da mão que não está sendo testada) pode provocar a resposta reflexa impossível de ser obtida anteriormente. Um reflexo pode ser perdido ou deprimido por qualquer lesão que interrompa a continuidade estrutural ou funcional de seu arco reflexo, como na lesão da raiz nervosa ou na neuropatia periférica. Além disso, os reflexos frequentemente estão deprimidos durante o estágio agudo de uma lesão do neurônio motor superior, em pacientes profundamente comatosos e em pacientes com doença cerebelar.
2. **Hiper-reflexia** – Reflexos aumentados ocorrem com lesões do neurônio motor superior, mas também podem ocorrer com distribuição simétrica em certos indivíduos sadios e em pacientes sob tensão emocional. A presença de assimetria reflexa tem, portanto, uma importância clínica especial. O **clônus** consiste em uma série de contrações reflexas rítmicas de um músculo, que é subitamente submetido a estiramento contínuo, sendo cada batida causada pelo estiramento renovado do músculo durante o relaxamento, a partir de seu estado previamente contraído. **Clônus mantido** – mais de três ou quatro batidas em resposta a um estiramento súbito mantido – sempre é patológico e está associado com um reflexo anormalmente rápido. Em estados de hiper-reflexia, pode ocorrer uma disseminação a partir da região na qual uma resposta reflexa determinada pode ser provocada. Por exemplo, a provocação do reflexo bicipital pode ser acompanhada de flexão reflexa dos dedos, ou a provocação da flexão reflexa dos dedos pode causar uma flexão do polegar (sinal de Hoffmann).
3. **Reflexos assimétricos** – Embora a intensidade das respostas reflexas possa variar consideravelmente entre os indivíduos, os reflexos devem ser simétricos em qualquer indivíduo. Podem ser considerados vários pontos gerais em relação aos reflexos assimétricos.
   a. **Assimetrias lateralizadas** da resposta – reflexos que sãos mais rápidos em um lado do corpo do que no outro – geralmente indicam um distúrbio do neurônio motor superior, mas algumas vezes refletem uma lesão do neurônio motor inferior no lado que apresenta reflexos menos ativos.
   b. **Déficits reflexos focais** frequentemente estão relacionados com lesões das raízes nervosas, dos plexos nervosos ou dos nervos periféricos. Por exemplo, uma depressão unilateral do movimento do tornozelo comumente reflete uma radiculopatia S1 resultante de uma lesão discal lombossacra.
   c. **Perda dos reflexos tendinosos distais** (especialmente do tendão do calcâneo), com preservação dos reflexos mais proximais, é comum nas polineuropatias.

Tabela 9-4 Reflexos tendinosos (estiramento muscular)[1]

Reflexo	Inervação segmentar	Nervo
Mandibular	Ponte	Ramo mandibular, trigeminal
Bíceps	C5, C6	Musculocutâneo
Braquiorradial	C5, C6	Radial
Tríceps	C7, C8	Radial
Dedos	C8, T1	Mediano
Joelho (patelar)	L3, L4	Femoral
Tornozelo (tendão do calcâneo)	S1, S2	Tibial

[1]No sistema do National Institutes of Health, os reflexos são graduados na escala a seguir: 0, ausente; 1, reduzido, esboço de resposta ou presente apenas com reforço; 2 e 3, na metade inferior e superior da variação normal, respectivamente; 4, aumentado, com ou sem clônus.

REFLEXOS SUPERFICIAIS

1. Os **reflexos polissinápticos abdominais superficiais**, que dependem da integridade dos segmentos T8-12 da medula espinal, são provocados pelo toque suave de cada quadrante da parede abdominal com um objeto de ponta romba, como uma vareta de madeira. Uma resposta normal consiste em contração do músculo no quadrante estimulado, com um rápido movimento do umbigo em direção ao estímulo. A perda assimétrica da resposta pode ter importância diagnóstica. A resposta pode estar deprimida ou perdida em um paciente com um distúrbio do neurônio motor superior afetando aquele lado. A perda segmentar da resposta pode estar relacionada à doença local da parede abdominal ou de sua inervação, como na radiculopatia. Respostas bilateralmente ausentes em geral não têm importância, ocorrendo nos indivíduos mais velhos, nos obesos, em mulheres multíparas e em pacientes submetidos a cirurgia abdominal.
2. O **reflexo cremastérico**, mediado pelos arcos reflexos L1 e L2, consiste em retração ipsilateral do testículo, quando a região interna da coxa é tocada levemente; esse reflexo é perdido em pacientes com uma lesão envolvendo essas raízes nervosas. Ele também é perdido em pacientes com distúrbios contralaterais do neurônio motor superior.
3. A estimulação da borda lateral do pé em um adulto normal leva à flexão plantar dos pododáctilos e à dorsiflexão do tornozelo. A **resposta de Babinski** consiste em dorsiflexão do hálux e abertura em leque dos demais pododáctilos em resposta à estimulação da borda lateral do pé, que faz parte do dermátomo S1; também pode ocorrer uma flexão do quadril e do joelho. Tal **resposta extensora plantar** indica uma lesão do neurônio motor superior, envolvendo o córtex motor contralateral ou o trato corticospinal. Também pode ser encontrada bilateralmente em indivíduos anestesiados ou comatosos, em pacientes que acabaram de ter uma convulsão e em lactentes normais.

Uma resposta extensora plantar também pode ser provocada, embora de modo menos confiável, por manobras, como estimular a superfície dorsal do hálux picando-o com uma agulha (sinal de Bing); esfregar firmemente a borda anterior da tíbia, do joelho até o tornozelo (manobra de Oppenheim); apertar o músculo da panturrilha (manobra de Gordon) ou o tendão do calcâneo (manobra de Schafer), pressionando o quinto pododáctilo para baixo e soltando-o rapidamente (manobra de Gonda), ou aplicando um estímulo exatamente abaixo do maléolo lateral (manobra de Chaddock). Durante a interpretação das respostas a essas manobras, a atenção deve estar focada somente na direção na qual se move principalmente o hálux.

MARCHA

Durante a avaliação da marcha, o examinador observa inicialmente o paciente andando em um ritmo confortável. A atenção é dirigida para a postura e o posicionamento; a facilidade com a qual o paciente inicia a marcha e a interrompe, e como se volta para ambos os lados; o comprimento da passada; o ritmo de caminhada; a presença de movimentos normalmente associados, como o balanço dos braços, e quaisquer movimentos involuntários (Figura 1-25). Distúrbios sutis da marcha se tornam aparentes somente quando se pede ao paciente para correr, andar nas pontas dos dedos ou sobre o calcanhar, saltar em um ou ambos os pés, ou andar com um pé na frente do outro ou em linha reta. Distúrbios da marcha ocorrem em muitos distúrbios neurológicos e em outros contextos que estão fora do escopo deste capítulo.

Um distúrbio motor ou sensitivo pode levar a uma marcha anormal, cuja natureza depende do local do envolvimento patológico. Assim, é melhor considerar em conjunto as causas e os tipos clínicos de distúrbios da marcha.

1. **Marcha apráxica –** A marcha apráxica ocorre em alguns pacientes com distúrbios geralmente bilaterais da função do lobo frontal, como ocorre na hidrocefalia ou em distúrbios demenciais progressivos. Não existe fraqueza ou incoordenação nos membros, mas o paciente é incapaz de permanecer em pé sem apoio ou andar adequadamente – os pés parecem estar grudados no chão. Quando o caminhar ainda é possível, a marcha é instável, incerta e em pequenos passos, com hesitação acentuada ("congelamento"), e as pernas são movidas em uma direção inadequada em relação ao centro de gravidade.
2. **Lesões corticospinais –** Uma lesão corticospinal, sem considerar sua causa, pode levar a um distúrbio de marcha, que varia de caráter na dependência de haver um envolvimento unilateral ou bilateral.
   a. Em pacientes com hemiparesia, fraqueza e espasticidade seletiva levam a uma marcha na qual a perna afetada tem que ser **circunduzida** para depois ser avançada. O paciente inclina-se para o lado normal no nível da cintura e balança a perna afetada para fora, bem como para a frente, tentando assim compensar qualquer tendência a arrastar ou passar o pé sobre o chão, em decorrência da fraqueza no quadril, nos flexores do joelho e nos dorsiflexores do tornozelo. O braço do lado

afetado geralmente é mantido em flexão e adução. Em casos leves, pode existir somente uma tendência a arrastar a perna afetada, de modo que a sola do sapato do pé envolvido tende a se desgastar excessivamente.

b. Com espasticidade bilateral grave, as pernas são trazidas rigidamente para a frente e aduzidas, muitas vezes, com movimentos compensatórios do tronco. Esse tipo de marcha é comumente descrito como **marcha em tesoura**. Essa marcha é observada em sua forma mais extrema em crianças com diplegia espástica, decorrente de encefalopatia estática adquirida no período perinatal. Em pacientes com paraparesia espástica leve, a marcha é arrastada, lenta, rígida e desajeitada, com os pés tendendo a arrastar.

3. **Distúrbios frontais** – Alguns pacientes com lesões do lobo frontal ou da substância branca apresentam uma marcha caracterizada por passos pequenos e arrastados; hesitação para começar a andar ("falha de ignição") ou mudar de direção; instabilidade, ou uma base alargada ou estreita. Algumas vezes, denominada ***marche à petit pas***, pode ser confundida com a marcha parkinsoniana, mas a base alargada, a preservação dos movimentos associados dos braços e a ausência de outros sinais de parkinsonismo, além dos achados acompanhantes de comprometimento cognitivo, sinais de liberação frontal, paralisia pseudobulbar, déficits piramidais e distúrbios esfincterianos, são úteis para indicar o diagnóstico correto. Em pacientes com demência frontotemporal, no entanto, uma marcha parkinsoniana e outros achados extrapiramidais podem estar presentes.

4. **Distúrbios extrapiramidais** – Distúrbios extrapiramidais podem produzir distúrbios da marcha característicos.

   a. No **parkinsonismo** avançado, o paciente frequentemente está encurvado e tem dificuldade para começar a andar. Na verdade, o paciente pode precisar se inclinar ainda mais para a frente, enquanto anda no mesmo lugar, para poder avançar; uma vez em movimento, pode haver instabilidade para virar e dificuldade para parar. A marcha em si é caracterizada por pequenos passos, em geral feitos com frequência aumentada, até que o paciente esteja quase correndo (**festinação**), e pela perda dos movimentos dos braços que normalmente acompanham a locomoção. Às vezes, ao caminhar por uma porta, o paciente pode ser incapaz de avançar ("congelamento"). O ato de se virar pode necessitar de vários passos pequenos. No parkinsonismo leve, uma marcha ligeiramente mais lenta ou instável, postura fletida ou redução dos movimentos associados dos braços podem ser a únicas anormalidades encontradas.

   b. Postura anormal dos membros ou do tronco é uma característica da **distonia**; isso pode interferir com a locomoção ou levar a uma marcha distorcida e alterada.

   c. **Coreia** pode causar uma marcha irregular, imprevisível e instável, enquanto o paciente se inclina e cambaleia de um lado para o outro. Movimentos coreiformes da face e das extremidades costumam ser bem evidentes.

   d. **Tremor** que ocorre principalmente ao ficar em pé (tremor ortostático) pode levar a uma marcha instável, incerta, com hesitação para começar a andar.

5. **Distúrbios cerebelares** – Nos distúrbios cerebelares (Capítulo 8), a marcha pode estar comprometida de várias maneiras.

   a. **Ataxia de tronco** resulta de envolvimento de estruturas cerebelares da linha média, especialmente o verme. A marcha é irregular, desajeitada, instável, incerta, com base alargada, e o paciente caminha com os pés bem afastados para um apoio adicional. Virar e andar com um pé na frente do outro pode ser especialmente difícil. Frequentemente, existem alguns sinais acompanhantes de distúrbio cerebelar nos membros. As causas incluem tumores cerebelares de linha média e degeneração cerebelar que pode ocorrer com alcoolismo ou hipotireoidismo, como uma complicação não metastática do câncer e com certos distúrbios hereditários.

   b. Em casos extremos, com envolvimento significativo de estruturas cerebelares da linha média (especialmente o verme), o paciente não consegue ficar em pé sem cair.

   c. Uma lesão de um hemisfério cerebral leva a uma marcha instável, durante a qual o paciente cai ou cambaleia consistentemente para o lado afetado.

6. **Distúrbios vestibulares** – Com disfunção vestibular unilateral, o paciente é hesitante, virando para o lado afetado. Quando ambos os lados estão afetados, a marcha se torna especialmente instável no escuro, quando a informação visual está reduzida.

7. **Comprometimento da sensibilidade** – O comprometimento da sensibilidade, especialmente da propriocepção, também leva a uma marcha instável, que se agrava no escuro ou com os olhos fechados, uma vez que a informação visual não consegue compensar a perda sensorial. Em decorrência da sensibilidade postural defeituosa,

muitos pacientes levantam os pés além do necessário para andar, produzindo uma marcha **escarvante**. As causas incluem *tabes dorsalis*, neuropatias sensoriais, deficiência de vitamina B_{12} e certos distúrbios hereditários (Capítulo 10).

8. **Distúrbios de células do corno anterior, do nervo motor periférico ou do músculo esquelético** – Esses distúrbios levam a distúrbios da marcha quando os músculos envolvidos na locomoção estão afetados. Fraqueza nos músculos tibiais anteriores leva ao **pé caído**; para evitar bater os pés no chão ou arrastá-los, o paciente levanta a perna afetada mais do que a outra, lembrando uma marcha **escarvante**, semelhante àquela decorrente de distúrbios sensoriais. Fraqueza nos músculos da panturrilha leva a uma incapacidade de andar na ponta dos pés. Fraqueza no tronco e nos músculos da cintura, como ocorre na distrofia muscular ou em outros distúrbios miopáticos e na síndrome de Kugelberg-Welander, leva a uma **anserina**, pois a pelve tende a cair para o lado que não está apoiando peso.
9. **Marcha instável ou cuidadosa nos idosos** – Muitos idosos se queixam de instabilidade ao andar e medo de cair, mas o exame neurológico não revela anormalidades. Sua marcha é cuidadosa, instável e, algumas vezes, difícil de começar. Uma disfunção do lobo frontal pode ser responsável, assim como redução da informação sensorial oriunda de vários sistemas aferentes distintos e comprometimento do processamento central da informação sensorial; comprometimento da função vestibular também pode ser importante.
10. **Distúrbio de marcha psicogênico** – Esse distúrbio é sugerido por oscilações na postura e na marcha, comumente em resposta ao sugestionamento, frequentemente, acompanhadas por uma flexão súbita dos joelhos, muitas vezes sem queda. Além da marcha alterada, o exame neurológico comumente é normal sob outros aspectos. Pacientes com uma incapacidade aparente de ficar em pé ou andar (**astasia-abasia**) na verdade podem ser capazes de andar com uma base estreita, mas se movem descontroladamente em todas as direções, muitas vezes agitando os braços como se estivessem prestes a cair.

LOCALIZAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO

Os achados do exame devem indicar se uma fraqueza ou outro déficit motor é decorrente de um distúrbio do neurônio motor superior ou inferior, de um distúrbio da transmissão neuromuscular ou de um distúrbio muscular primário. No caso de um distúrbio do neurônio motor superior ou inferior, os achados clínicos também podem ajudar a localizar a lesão de maneira mais precisa em um único nível do sistema nervoso. Tal localização ajuda a reduzir o número de possibilidades diagnósticas.

LESÕES DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR

Sinais

Os sinais clássicos de uma lesão do neurônio motor superior citados a seguir ocorrem com o envolvimento do neurônio motor superior em qualquer ponto; outros achados clínicos dependem do local real da lesão. Nota-se que pode ser impossível localizar uma lesão somente por seus sinais motores.

1. **Fraqueza ou paralisia**
2. **Espasticidade**
3. **Reflexos tendinosos aumentados**
4. **Resposta extensora plantar (Babinski)**
5. **Perda dos reflexos abdominais superficiais**
6. **Atrofia muscular discreta, quando presente**

Localização da lesão subjacente

1. Uma lesão **parassagital** produz um déficit de neurônio motor superior, que afeta caracteristicamente ambas as pernas e pode, posteriormente, envolver os braços.
2. Uma lesão discreta do **córtex cerebral** ou de suas projeções pode produzir um déficit motor envolvendo a mão, por exemplo. A fraqueza pode estar restrita à perna contralateral em pacientes com oclusão da artéria cerebral anterior ou restrita à face e ao braço contralateral quando a artéria cerebral média está envolvida. Uma lesão cortical ou subcortical mais extensa produzirá fraqueza ou paralisia na face, no braço e na perna contralateral, podendo estar acompanhada de afasia, defeito de campo visual ou um distúrbio sensorial do tipo cortical.
3. Uma lesão no nível da **cápsula interna**, onde as fibras que descendem do córtex cerebral estão estreitamente agrupadas, costuma resultar em uma hemiparesia grave que envolve os membros contralaterais e a face.
4. Uma lesão do **tronco cerebral** leva comumente – mas não invariavelmente – a déficits motores bilaterais, frequentemente, acompanhados por distúrbios sensoriais e de nervos cranianos, além de desequilíbrio. Uma lesão mais limitada envolvendo o tronco cerebral leva, caracteristicamente, a um distúrbio de nervo craniano do lado ipsilateral e uma hemiparesia contralateral; os nervos cranianos afetados dependem do nível no qual o tronco cerebral está envolvido.
5. Uma lesão unilateral da **medula espinal** acima do quinto segmento cervical (C5) causa uma hemiparesia ipsilateral que poupa a face e os

nervos cranianos. Lesões entre C5 e o primeiro segmento torácico (T1) afetam o braço ipsilateral em uma extensão variável, assim como a perna ipsilateral; uma lesão abaixo de T1 afetará somente a perna ipsilateral. Quando ambos os lados da medula estão envolvidos, o resultado é uma quadriparesia ou paraparesia. O aumento do tônus muscular (espasticidade) pode ser mais proeminente que a fraqueza. Se houver uma lesão unilateral extensa da medula, o déficit motor é acompanhado de comprometimento ipsilateral da sensibilidade vibratória e postural e de uma perda contralateral da sensibilidade térmica e dolorosa (**síndrome de Brown-Séquard**).

6. Com lesões compressivas ou outras lesões focais que envolvem as **células do corno anterior**, além das fibras que atravessam a medula, os músculos inervados pelo segmento medular afetado tornam-se fracos e atróficos. Portanto, existe um déficit focal do neurônio motor inferior no nível da lesão e um déficit de neurônio motor superior abaixo dele – além de qualquer outro distúrbio sensorial associado.

LESÕES DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

Sinais

Lesões do neurônio motor inferior produzem os sinais característicos a seguir nos níveis afetados.

1. **Fraqueza ou paralisia**.
2. **Atrofia e fasciculações** dos músculos envolvidos.
3. **Hipotonia** (flacidez).
4. **Perda dos reflexos tendinosos** quando os neurônios que os suprem estão afetados.
5. **Reflexos abdominais e plantares normais** – a não ser que os neurônios que os suprem estejam diretamente envolvidos; nesse caso, as respostas reflexas estão perdidas.

Localização da lesão subjacente

Ao distinguir uma fraqueza decorrente de uma lesão segmentar da **medula espinal**, de **célula de tronco anterior**, **radicular (raiz nervosa)**, do **plexo** ou do **nervo periférico**, a distribuição do déficit motor é de grande importância. Apenas os músculos supridos total ou parcialmente pela estrutura envolvida estão fracos (**Tabelas 9-5** e **9-6**). A distribuição de cada déficit sensorial associado reflete similarmente a localização da lesão subjacente (Capítulo 10).

Uma fraqueza decorrente de lesões que afetam as raízes nervosas pode ser difícil de distinguir de fraqueza causada por lesões da medula espinal, que envolvem as células do corno anterior. Na última situação, no entanto, existe mais frequentemente um déficit motor bilateral no nível da lesão, um déficit corticospinal ou sensorial abaixo do nível da lesão, ou um distúrbio funcional da bexiga, do intestino ou da função sexual.

Tabela 9-5 Inervação de músculos selecionados dos membros superiores

Músculo	Raiz principal	Nervo periférico	Ação principal
Supraespinhoso	C5	Supraescapular	Abdução do braço
Infraespinhoso	C5	Supraescapular	Rotação externa do braço junto ao ombro
Deltoide	C5	Axilar	Abdução do braço
Bíceps	C5, C6	Musculocutâneo	Flexão do cotovelo
Braquiorradial	C5, C6	Radial	Flexão do cotovelo
Extensor radial longo do carpo	C6, C7	Radial	Extensão do punho
Flexor radial do carpo	C6, C7	Mediano	Flexão do punho
Extensor ulnar do carpo	C7	Radial	Extensão do punho
Extensor dos dedos	C7	Radial	Extensão do dedo
Tríceps	C8	Radial	Extensão do cotovelo
Flexor ulnar do carpo	C8	Ulnar	Flexão do punho
Abdutor curto do polegar	T1	Mediano	Abdução do polegar
Oponente do polegar	T1	Mediano	Oposição do polegar
Primeiro interósseo dorsal	T1	Ulnar	Abdução do dedo indicador
Abdutor do dedo mínimo	T1	Ulnar	Abdução do dedo médio

Tabela 9-6 Inervação de músculos selecionados dos membros inferiores

Músculo	Raiz principal	Nervo periférico	Ação principal
Iliopsoas	L2, L3	Femoral	Flexão do quadril
Quadríceps femoral	L3, L4	Femoral	Extensão do joelho
Adutores	L2, L3, L4	Obturatório	Adução da coxa
Glúteo máximo	L5, S1, S2	Glúteo inferior	Extensão do quadril
Glúteo médio e mínimo, tensor da fáscia lata	L4, L5, S1	Glúteo superior	Abdução do quadril
Isquiotibiais	L5, S1	Isquiático	Flexão do joelho
Tibial anterior	L4, L5	Fibular (peroneal)	Dorsiflexão do tornozelo
Extensor longo dos dedos	L5, S1	Fibular (peroneal)	Dorsiflexão dos pododáctilos
Extensor curto dos dedos	S1	Fibular (peroneal)	Dorsiflexão dos pododáctilos
Perônio	L5, S1	Fibular (peroneal)	Eversão do pé
Tibial posterior	L4	Tibial	Inversão do pé
Gastrocnêmio	S1, S2	Tibial	Flexão plantar do tornozelo
Sóleo	S1, S2	Tibial	Flexão plantar do tornozelo

Os distúrbios que afetam as células do corno anterior da medula espinal, frequentemente, podem ser distinguidos dos distúrbios de nervos motores (neuropatia motora) pelo déficit extenso do neurônio motor inferior, sem as alterações sensoriais que ocorrem no primeiro caso.

LESÕES CEREBELARES

Sinais

As lesões cerebelares produzem sinais característicos, que são discutidos nesta seção e no Capítulo 8.

1. **Hipotonia.**
2. **Reflexos tendinosos deprimidos ou pendulares.**
3. **Ataxia** – A ataxia é um distúrbio completo do movimento causado, pelo menos em parte, por um distúrbio da coordenação. Esta condição ocorre nos membros do mesmo lado de uma lesão que afeta o hemisfério cerebelar. Nas lesões da linha média, a incoordenação pode não ser evidente nos membros, mas existe acentuada ataxia de tronco, que se torna evidente ao andar. O termo **dismetria** é usado quando os movimentos não são ajustados com precisão para a variação do movimento, de modo que, por exemplo, um dedo sendo movimentado ultrapassa o alvo para o qual é destinado. **Disdiadococinesia** caracteriza movimentos alternantes rápidos, que são desajeitados e irregulares em termos de ritmo e amplitude. **Assinergia** ou **dissinergia** caracteriza a decomposição de ações complexas nos movimentos individuais que as compõem; por exemplo, quando o paciente é solicitado a tocar o próprio nariz com a ponta de um dedo, ele pode inicialmente fletir o cotovelo e, depois, levar a mão até o nariz, em vez de combinar as manobras em uma só ação. **Tremor intencional** ocorre durante uma atividade e, frequentemente, se torna mais pronunciado à medida que se aproxima do alvo. O **fenômeno do rebote** é a superação do membro quando a resistência a um movimento ou postura é subitamente aliviada.
4. **Distúrbio da marcha** – A marcha se torna instável em pacientes com distúrbios dos hemisférios cerebelares ou das estruturas da linha média.
5. **Desequilíbrio postural.**
6. **Distúrbio do movimento ocular** – **Nistagmo** sacádico, que costuma ser observado em pacientes com uma lesão unilateral do hemisfério cerebelar, é mais lento e tem maior amplitude quando os olhos estão voltados para o lado da lesão. O nistagmo não está presente em pacientes com lesões do verme cerebelar anterior.
7. **Disartria** – A fala se torna disártrica e assume uma qualidade irregular e explosiva em pacientes com lesões que envolvem os hemisférios cerebelares. A fala geralmente não chama a atenção quando somente estruturas da linha média estão envolvidas.

Localização da lesão subjacente

A relação dos sinais e sintomas de lesões com as diferentes partes do cerebelo é considerada no Capítulo 8.

DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Sinais

1. **Tônus muscular normal ou reduzido.**
2. **Reflexos tendinosos e superficiais normais ou deprimidos.**
3. **Ausência de alterações sensoriais.**
4. **Fraqueza**, muitas vezes com distribuição irregular, não correspondendo a qualquer estrutura anatômica isolada; costuma envolver os músculos cranianos e pode apresentar uma gravidade **flutuante** durante curtos períodos, particularmente em relação à atividade.

Localização da lesão subjacente

O envolvimento patológico da porção **pré-sináptica** (p. ex., botulismo) ou **pós-sináptica** (p. ex., miastenia grave) da junção neuromuscular pode comprometer a transmissão neuromuscular. Distúrbios afetando a transmissão neuromuscular são discutidos mais adiante neste capítulo.

DISTÚRBIOS MIOPÁTICOS

Sinais

1. **Fraqueza**, em geral, mais acentuada **proximal** e não distalmente.
2. **Ausência de atrofia muscular ou depressão dos reflexos tendinosos**, pelo menos até um estágio avançado do distúrbio.
3. **Reflexos abdominais e plantares normais**.
4. **Ausência de perda sensorial ou distúrbios esfincterianos**.

Localização da lesão subjacente

Ao distinguir entre os diversos transtornos miopáticos é importante determinar se a fraqueza é congênita ou adquirida, se existe história familiar de um distúrbio semelhante, e se há alguma evidência clínica de que uma doença sistêmica pode ser responsável. A **distribuição dos músculos afetados** frequentemente é muito importante para distinguir as diversas miopatias hereditárias (ver Distúrbios miopáticos, mais adiante).

INVESTIGAÇÕES

As investigações de pacientes com fraqueza decorrente de déficits cerebrais focais são consideradas no Capítulo 2. As investigações discutidas aqui podem ser úteis na avaliação de pacientes com fraquezas decorrentes de outras causas (**Tabela 9-7**).

IMAGEM

Raios X simples da coluna

Anormalidades congênitas e degenerativas, inflamatórias, neoplásicas ou alterações traumáticas podem ser reveladas por raios X simples da coluna, mas a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) é preferida para pacientes com suspeita de lesões medulares ou das raízes nervosas, pois fornece mais detalhes e melhor visualização das estruturas de tecidos moles.

Tomografia computadorizada ou ressonância magnética

A TC da coluna, em especial quando realizada após a instilação de material de contraste hidrossolúvel no espaço subaracnoide (**mielografia por TC**), também pode revelar doença envolvendo a medula espinal ou as raízes nervosas. A RM é superior à TC em relação a isto (ver Capítulo 2).

ESTUDOS ELETRODIAGNÓSTICOS

A função da unidade motora normal, que consiste em um neurônio motor inferior e em todas as fibras musculares por ele inervadas, pode estar comprometida em qualquer um dos diversos locais em pacientes com fraqueza. Uma lesão pode, por exemplo, afetar a célula do corno anterior ou seu axônio, interferir com a transmissão neuromuscular, ou envolver as fibras musculares diretamente, de modo que estas não podem responder normalmente à ativação neural. Em cada circunstância, podem ser registradas alterações características na atividade elétrica do músculo afetado, por meio de um eletrodo de agulha inserido no músculo e conectado a um osciloscópio (**eletromiografia**, ou **EMG**). Dependendo do local da patologia, **estudos da condução nervosa** ou **respostas musculares à estimulação repetitiva do nervo** também podem ser anormais (ver Tabela 9-7 e Capítulo 2 para mais detalhes).

ENZIMAS NO SORO

Lesões das fibras musculares levam à liberação de certas enzimas (creatina-quinase [**CK**, de *creatine kinase*], aldolase, lactato-desidrogenase [**LDH**, de *lactic acid dehydrogenase*], alanina-transaminase [**ALT**] e aspartato-transaminase [**AST**]), que podem ser detectadas no soro em quantidades elevadas. Entre essas enzimas, a CK apresenta o maior aumento no soro e também é a mais útil para o acompanhamento da evolução da doença muscular. No entanto, ela também está presente em altas concentrações no coração e no cérebro, e uma lesão dessas estruturas pode levar a ní-

Tabela 9-7 Investigação de pacientes com fraqueza de origem não cerebral

Teste	Distúrbios da medula espinal	Distúrbios de célula do corno anterior	Distúrbios de nervo periférico ou de plexos	Distúrbios da junção neuromuscular	Miopatias
Creatina-quinase (CK) no soro e outras enzimas musculares	Normal	Normal ou levemente aumentada	Normal	Normal	Normal ou aumentada
Eletromiografia	Número reduzido de unidades motoras sob controle voluntário; com lesões causando degeneração axial, atividade anormal espontânea (p. ex., fasciculações, fibrilações) pode estar presente depois de decorrido tempo suficiente após o início; com reinervação, as unidades motoras podem ser grandes, longas e polifásicas			Frequentemente normal, mas as unidades motoras individuais podem apresentar uma variação anormal em tamanho	Unidades motoras pequenas, curtas, abundantes e polifásicas; atividade anormal espontânea pode ser evidente na miosite
Velocidade de condução nervosa	Normal	Normal	Mais lenta, especialmente nas neuropatias desmielinizantes; pode ser normal nas neuropatias axonais	Normal	Normal
Resposta motora à estimulação repetitiva de nervo motor	Normal	Normal, exceto na doença rapidamente progressiva	Normal	Decremental anormal ou incremental, dependendo da frequência do estímulo e da doença	Normal
Biópsia muscular	Pode ser normal no estágio agudo, mas subsequentemente é sugestiva de denervação			Normal	Alterações sugestivas de miopatia
Mielografia por TC ou RM vertebral	Pode ser útil	Útil para a exclusão de outros distúrbios	Não é útil	Não é útil	Não é útil

veis séricos aumentados de CK. O fracionamento da CK sérica nas formas isoenzima é útil para determinar o tecido de origem. Em pacientes com fraqueza, os níveis séricos elevados de CK geralmente indicam uma miopatia primária, em especial de evolução rápida. Contudo, um nível sérico moderadamente aumentado de CK também pode ocorrer na doença do neurônio motor, e elevações mais acentuadas podem seguir traumatismo, cirurgia, injeções intramusculares, EMG ou atividade vigorosa.

BIÓPSIA MUSCULAR

O exame histopatológico de uma amostra de músculo fraco pode ser importante para determinar se a fraqueza tem origem neurogênica ou miopática. Nos **distúrbios neurogênicos**, as amostras de biópsia muscular apresentam fibras atrofiadas que ocorrem em grupos, com grupos adjacentes de grandes fibras não envolvidas. Nas **miopatias**, a atrofia ocorre em um padrão aleatório; os núcleos das células musculares podem estar situados centralmente, contrastando com sua localização periférica normal; também pode ser observada uma infiltração gordurosa ou fibrose. Além disso, o exame de um espécime de biópsia muscular pode permitir o reconhecimento de certas **doenças musculares inflamatórias** (p. ex., polimiosite), para as quais existe tratamento específico à disposição – ajudando a diferenciá-las de distúrbios musculares que não têm tratamento específico.

DISTÚRBIOS DA MEDULA ESPINAL (MIELOPATIAS)

Lesões medulares podem levar a distúrbios motores, sensoriais ou esfincterianos, ou a algumas combinações desses déficits. Dependendo de ser unilateral ou bilateral, uma lesão acima da C5 pode causar hemiparesia ipsilateral ou quadriparesia. Nas lesões medulares mais baixas da medula cervical, o envolvimento dos membros superiores é parcial, e uma lesão abaixo de T1 afeta somente os membros inferiores em um

ou ambos os lados. Os distúrbios da sensibilidade são considerados detalhadamente no Capítulo 10, mas deve-se citar aqui que o envolvimento unilateral das colunas posteriores da medula conduz a uma perda ipsilateral da sensibilidade postural e vibratória. Adicionalmente, qualquer distúrbio funcional dos tratos espinotalâmicos nas colunas anterolaterais compromete a dor e a temperatura contralateral abaixo do nível da lesão.

A **espasticidade** é um distúrbio que costuma acompanhar as lesões do neurônio motor superior, podendo ser especialmente problemática abaixo do nível da lesão em pacientes com mielopatias. Quando existe fraqueza nas pernas, o tônus aumentado da espasticidade pode ajudar a manter o paciente na posição ereta. No entanto, uma espasticidade acentuada pode levar à deformidade, interferir nas funções intestinais e urinárias, e causar espasmos flexores ou extensores dolorosos. O tratamento farmacológico inclui fármacos como diazepam, baclofeno, dantrolene ou tizanidina, como discutido adiante em *Mielopatia traumática*, mas a redução do tônus também pode levar a um aumento da incapacidade decorrente da fraqueza subjacente nas pernas.

MIELOPATIA TRAUMÁTICA

Embora a lesão da medula possa resultar de uma lesão em chicote, uma lesão medular grave em geral está relacionada a **fratura-deslocamento** na região cervical, torácica baixa, ou lombar alta, que, frequentemente, está associada com dor local. Lesões cerebrais e sistêmicas concomitantes podem complicar a evolução. O local mais comum de lesão medular traumática é a região cervical.

ACHADOS CLÍNICOS

Transecção medular completa

A transecção total resulta em paralisia imediata permanente e perda da sensibilidade abaixo do nível da lesão. Embora a atividade reflexa seja perdida por um período variável depois da lesão, segue-se um aumento persistente da função reflexa.

1. No estágio agudo, existe paralisia flácida com perda dos reflexos tendinosos e outros mais, acompanhada de perda sensorial, retenção urinária e fecal. Este é o estágio de **choque medular**.
2. Nas semanas seguintes, com o retorno da função reflexa, o quadro clínico é o de uma **paraplegia espástica ou quadriplegia**, com reflexos tendinosos vivos e respostas extensoras plantares; no entanto, uma paralisia flácida e atrófica (neurônio motor inferior) pode afetar os músculos inervados pelos segmentos medulares no nível da lesão, em que as células de corno anterior foram lesionadas. A sensibilidade está reduzida no nível da lesão e abaixo dela. A bexiga e o intestino reassumem sua função reflexa, de modo que urina e fezes são expelidas em intervalos.
3. **Espasmos flexores ou extensores das pernas** podem se tornar cada vez mais problemáticos e, finalmente, ser desencadeados até mesmo pelo mais leve estímulo cutâneo, em especial na presença de escaras ou infecção do trato urinário. Eventualmente, o paciente assume uma postura com as pernas em flexão ou extensão, sendo a primeira especialmente provável nas lesões da medula cervical ou em lesões medulares completas.

Lesão menos grave

Nas lesões menos graves, o déficit neurológico é menos grave e menos completo, mas os pacientes podem permanecer com uma paraparesia ou quadriparesia leve, ou com um distúrbio sensorial distal. A função esfincteriana também pode estar comprometida – urgência miccional e incontinência de urgência são especialmente comuns. As lesões em hiperextensão do pescoço podem levar à isquemia medular focal, causando **paresia bibraquial** (fraqueza em ambos os braços), poupando as pernas e com sinais sensoriais variáveis.

IMAGEM

Os exames de imagem são importantes em todos os pacientes com suspeita de lesão medular traumática. Radiografias simples podem revelar desalinhamentos, fraturas e edema de tecidos moles; a TC é mais sensível para determinar fraturas da coluna, especialmente na região cervical, e também permite uma avaliação da medula espinal. Este é o motivo pelo qual ela é preferida na avaliação aguda. A RM da coluna fornece informação complementar sobre a extensão e a natureza de qualquer lesão medular, assim como a presença de um hematoma epidural, o que é importante para o tratamento e o prognóstico.

TRATAMENTO

Imobilização, descompressão e estabilização

O tratamento inicial consiste em imobilização até que a natureza e a extensão da lesão sejam determinadas. Lesões medulares devem ser presumidas em pacientes com lesões da cabeça, até serem excluídas por exames de imagem. Se existir uma compressão medular, é necessária uma cirurgia descompressiva urgente. Uma coluna instável pode necessitar de fixação cirúrgica, e

um deslocamento vertebral pode necessitar de tração da coluna.

Medidas gerais

Uma via aérea permeável deve ser assegurada, e a circulação, a pressão arterial e a ventilação devem ser mantidas. Uma traqueostomia poderá ser necessária. Complicações respiratórias como pneumonia, atelectasia e embolia pulmonar devem ser tratadas agressivamente. É importante instituir uma profilaxia para trombose venosa profunda com heparina de baixo peso molecular.

Corticosteroides

Corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 30 mg/kg por *bolus* intravenoso, seguido de infusão intravenosa a 5,4 mg/kg/h durante 24 horas) podem melhorar a função motora e sensorial em seis meses, caso o tratamento tenha sido iniciado dentro de oito horas após a lesão traumática da medula espinal, apesar de a análise recente das evidências publicadas deixar dúvidas sobre qualquer efeito benéfico significativo. O mecanismo de ação é desconhecido, mas pode envolver a inibição de peroxidação lipídica e a melhora do fluxo sanguíneo para a medula espinal lesionada.

Tratamento dos espasmos dolorosos

Espasmos flexores ou extensores dolorosos podem ser tratados com fármacos que aumentam os mecanismos espinais inibitórios (baclofeno, diazepam) ou que promovem o desacoplamento da excitação muscular da contração (dantrolene). O baclofeno deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral (5 mg), aumentando-se a dose até 30 mg quatro vezes ao dia; diazepam, 2 mg por via oral duas vezes ao dia, até 20 mg três vezes ao dia; e o dantrolene, 25 mg/dia por via oral até 100 mg quatro vezes ao dia. Tizanidina, um agonista central de receptor α_2-adrenérgico, também pode ser útil, mas seu exato mecanismo de ação ainda não está claro. A dose diária é instituída gradualmente, em geral 8 mg três vezes ao dia. Os efeitos colaterais incluem boca seca, sonolência e hipotensão, mas o fármaco em geral é bem tolerado. Pacientes que não se beneficiam ou que não toleram doses suficientes de medicamentos orais podem responder à infusão intratecal de baclofeno.

Todos esses fármacos podem aumentar a incapacidade funcional ao reduzirem o tônus. O dantrolene também pode aumentar a fraqueza e deve ser evitado em pacientes com função respiratória gravemente comprometida.

Cuidados com a pele

É preciso ficar especialmente atento aos cuidados com a pele, evitando pressão contínua sobre qualquer área.

Distúrbios vesicais e intestinais

Dependendo da gravidade da lesão, inicialmente pode ser necessária uma cateterização vesical. Subsequentemente, a urgência e a frequência da bexiga espástica podem responder a um fármaco parassimpatolítico, como a oxibutinina, 5 mg três vezes ao dia. Supositórios e enemas podem ajudar a manter movimentos intestinais regulares e podem prevenir ou controlar a incontinência fecal.

Terapêutica experimental

O trabalho experimental recentemente tem se concentrado em uma melhoria da regeneração axial no local lesionado da medula espinal, por abordagens como neutralização dos inibidores da regeneração de neuritos, uso de fatores neurotróficos ou de crescimento, implantação de canais sintéticos para guia axonal e terapias celulares. A aplicação em pacientes com lesões medulares será possível em um futuro próximo.

PROGNÓSTICO

Existe mortalidade significativa após lesões medulares, sendo maior em pacientes com lesões cervicais, lesões cranianas associadas, inadequação cardiovascular ou respiratória e distúrbios coexistentes. Os maiores graus de melhora são observados em pacientes com lesão incompleta, com recuperação mais importante ocorrendo nos primeiros meses após a lesão.

MIELOPATIAS DESMIELINIZANTES

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Epidemiologia

A esclerose múltipla é um dos distúrbios neurológicos mais comuns, afetando cerca de 300.000 pacientes nos EUA, e sua maior incidência é em adultos jovens. Ela é definida clinicamente pelo envolvimento de diferentes partes do sistema nervoso central em momentos distintos – desde que outras doenças que causam disfunção central multifocal tenham sido excluídas. Os sintomas iniciais em geral começam antes dos 55 anos, com um pico de incidência entre 20 e 40 anos; as mulheres são cerca de duas vezes mais afetadas que os homens.

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da doença aumenta em locais mais distantes do equador e não existe alto fator de risco para a doença entre as latitudes 40°N e 40°S. Uma predisposição genética é sugerida por estudos com gêmeos, pela ocorrência familiar ocasional e pela forte associação entre a doença e alelos HLA específicos (HLA-DRB*15:01 e HLA-DRB1*15:03). Os alelos de *IL2RA* (gene do re-

ceptor α da interleucina-2) e *IL7RA* (gene do receptor α da interleucina-7) também foram propostos como fatores de risco hereditário para esclerose múltipla. Evidências atuais apoiam a crença de que a doença tem uma base autoimune.

Patologia

O distúrbio é caracterizado patologicamente pelo desenvolvimento focal – frequentemente perivenular – de áreas disseminadas de desmielinização, juntamente com gliose reativa, dano axonal e degeneração neuronal. Essas lesões ocorrem na substância branca e na substância cinzenta do cérebro e da medula espinal e no nervo óptico (II).

Fisiopatologia

A causa da esclerose múltipla é desconhecida, mas acredita-se que o dano tecidual e os sintomas neurológicos sejam desencadeados por um mecanismo imunológico dirigido contra os antígenos da bainha de mielina. Infecção viral ou outros fatores desencadeantes podem promover a entrada de células T e anticorpos no sistema nervoso central por uma interrupção da barreira hematoencefálica. Isso leva a um aumento da expressão de moléculas de adesão celular, metaloproteinases da matriz e citocinas pró-inflamatórias. Essas moléculas trabalham em conjunto para atrair células imunológicas adicionais, degradam a matriz extracelular auxiliando sua migração e ativam as respostas autoimunes contra vários antígenos (p. ex., proteína básica da mielina, glicoproteína associada à mielina, glicoproteína de oligodendrócito e mielina, proteína proteolipídeo, αB-cristalina, fosfodiesterases e S-100). A ligação desses antígenos-alvo por células que apresentam antígeno desencadeia uma resposta autoimune que pode envolver citocinas, macrófagos e complemento. O ataque imunológico à mielina desnuda os axônios, o que leva a uma redução da velocidade de condução nervosa. Junto com a perda de axônios e corpos celulares, isso leva a sintomas neurológicos progressivos.

Tabela 9-8 Sinais e sintomas de esclerose múltipla

	Porcentagem de pacientes
Sintomas (na apresentação)	
Parestesias	37
Distúrbio da marcha	35
Fraqueza e incoordenação da extremidade inferior	17
Perda visual	15
Fraqueza e incoordenação da extremidade superior	10
Diplopia	10
Sinais	
Reflexos abdominais ausentes	81
Hiper-reflexia	76
Ataxia da extremidade inferior	57
Respostas extensoras plantares	54
Comprometimento de movimentos rapidamente alternantes	49
Comprometimento da sensibilidade vibratória	47
Neuropatia óptica	38
Nistagmo	35
Comprometimento da sensibilidade postural	33
Tremor intencional	32
Espasticidade	31
Comprometimento da sensibilidade térmica ou dolorosa	22
Disartria	19
Paraparesia	17
Oftalmoplegia internuclear	11

(Adaptada de Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:577-586.)

Achados clínicos

1. **Sintomas iniciais ou de apresentação** – Os pacientes podem apresentar qualquer um dos inúmeros sintomas (**Tabela 9-8**). Queixas iniciais comuns são fraqueza focal, dormência, formigamento ou instabilidade em um membro; perda súbita da visão ou visão borrada em um dos olhos (neurite óptica); diplopia; desequilíbrio ou um distúrbio da função vesical (urgência urinária ou hesitação). Tais sintomas, frequentemente, são transitórios, desaparecendo em alguns dias ou semanas, apesar de um déficit residual poder ser encontrado durante um exame neurológico cuidadoso. Alguns pacientes apresentam paraparesia espástica aguda ou gradualmente progressiva e déficit sensorial; isso deve levantar suspeita sobre a possibilidade de uma lesão estrutural subjacente, a menos que o exame clínico forneça evidências de uma doença mais disseminada.
2. **Evolução subsequente** – Pode existir um intervalo de meses ou anos após o episódio inicial, antes do aparecimento de novos sintomas neurológicos. Então, é possível que se desenvolvam sintomas novos, ou que os sintomas anteriores recorram e progridam. Recaídas podem ser de-

sencadeadas por infecção e, em mulheres, são mais prováveis nos três primeiros meses após o nascimento de um filho (mas são reduzidas durante a gestação em si). Um aumento na temperatura corporal pode causar deterioração transitória em pacientes com um déficit fixo e estável (fenômeno de Uhthoff). Com o tempo – e após várias recaídas – o paciente pode se tornar cada vez mais incapacitado por fraqueza, rigidez, distúrbios sensoriais, instabilidade de membros, comprometimento visual e incontinência urinária.

Com base em sua evolução, a doença pode ser dividida na **forma recorrente-remitente** (85% dos casos), na qual a progressão não ocorre entre os ataques; na forma **progressiva secundária** (80% dos casos após os 25 anos), que se caracteriza por uma evolução gradualmente progressiva, após um padrão inicial recorrente-remitente; e na forma **progressiva primária** (10% dos casos), na qual existe uma progressão gradual da incapacidade depois do início clínico. Uma forma **progressiva-recorrente** ocorre raramente, com recaídas agudas sobrepostas a uma evolução progressiva primária.

Nos casos avançados, o exame comumente revela atrofia óptica, nistagmo, disartria e déficit do neurônio motor superior, sensorial ou cerebelar em um ou em todos os membros (**Tabela 9-8**). Nota-se que o diagnóstico não pode ter como base um único sintoma ou sinal isolado, mas um quadro clínico completo, que indica envolvimento de diferentes partes do sistema nervoso central em momentos distintos.

Investigações

As investigações podem ajudar a apoiar o diagnóstico clínico e excluir outros distúrbios, mas por si só não justificam um diagnóstico definitivo de esclerose múltipla.

O líquido cerebrospinal (LCS) costuma ser anormal, com leve linfocitose ou aumento leve da concentração de proteínas, em especial quando examinado logo após uma recorrência aguda. A eletroforese do LCS mostra a presença de discretas bandas na região da imunoglobulina G (IgG) (**bandas oligoclonais**) em 90% dos pacientes. Os antígenos responsáveis por esses anticorpos são desconhecidos.

Quando existe evidência clínica de lesão em somente um lugar do sistema nervoso central, o diagnóstico de esclerose múltipla não pode ser feito de modo adequado, até que outras regiões tenham sido afetadas subclinicamente. Tal envolvimento subclínico pode ser detectado pelas respostas eletrocerebrais evocadas, por meio de estimulação visual monocular com um padrão tabuleiro de xadrez (**potenciais evocados cerebrais**), estimulação monouricular com cliques repetitivos (**potenciais evocados auditivos do tronco cerebral**) ou estimulação elétrica de um nervo periférico (**potenciais evocados somatossensoriais**).

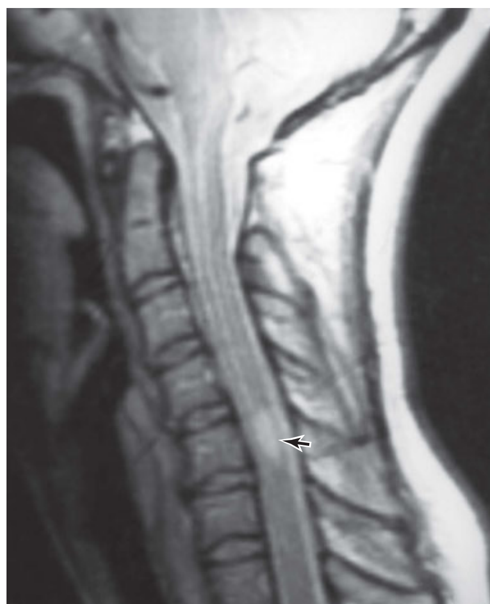
A RM pode ajudar a detectar lesões subclínicas e tornou-se praticamente indispensável para a confirmação do diagnóstico (**Figura 9-4**). Imagens ponderadas em T1 podem revelar "buracos negros", que provavelmente representam áreas de dano axonal permanente; lesões hiperintensas também são encontradas. Imagens ponderadas em T1 e realçadas por gadolíneo podem evidenciar áreas de inflamação com degradação da barreira hematoencefálica. As imagens ponderadas em T2 fornecem informação sobre a *carga da doença* ou *a carga da lesão* (ou seja, número total de lesões), que em geral aparecem como áreas de alta intensidade de sinal. Outras técnicas da RM, incluindo medidas da atrofia cerebral, imagem por transferência de magnetização, espectroscopia por ressonância magnética e imagem por tensor de difusão, provavelmente fornecem informação mais relevante. A RM de indivíduos sadios mostra, por vezes, "objetos brilhantes não identificados" que se assemelham às lesões da esclerose múltipla, mas sem correlações clínicas ou significância clínica; assim, os achados de imagem devem ser interpretados no contexto clínico no qual foram obtidos. Em pacientes que apresentam a forma espinal do distúrbio e sem evidência de doença disseminada, a RM ou a mielografia por TC podem ser necessárias para excluir a possibilidade de uma lesão congênita isolada ou adquirida, tratável por cirurgia. A região do forame magno deve ser visualizada para excluir a possibilidade de uma lesão como a malformação de Arnold-Chiari, na qual parte do cerebelo e do tronco cerebral inferior está deslocada para dentro do canal cervical, produzindo déficits mistos piramidais e cerebelares nos membros.

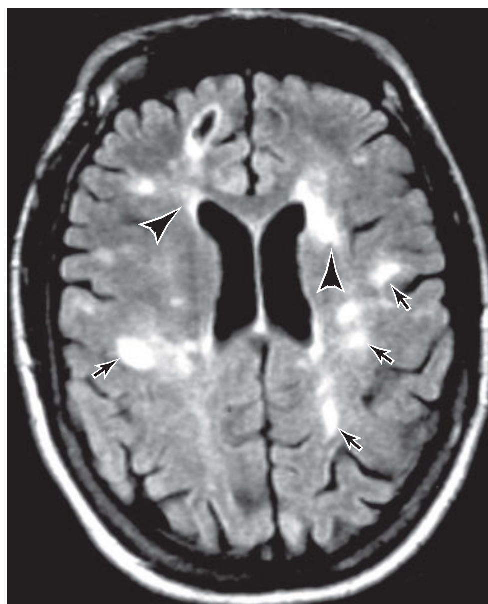
Diagnóstico

O diagnóstico de esclerose múltipla requer evidências de que pelo menos duas regiões diferentes da substância branca central foram afetadas em momentos distintos.

A **esclerose múltipla clinicamente definida** pode ser diagnosticada em pacientes com uma evolução recorrente-remitente e sinais de pelo menos duas lesões envolvendo regiões diferentes da substância branca central. Uma **esclerose múltipla provável** é diagnosticada quando os pacientes têm evidência de doença multifocal da substância branca, mas apresentaram somente um ataque clínico ou têm uma história de pelo menos dois episódios clínicos típicos, com sinais de somente uma lesão isolada.

Os exames de imagem podem ser usados para mostrar a **disseminação ao longo do tempo**, caso exista uma lesão contrastada com gadolíneo depois de pelo menos três meses do início de um evento clíni-





▲ **Figura 9-4** (**A**) Uma RM mediossagital ponderada em T2 da coluna vertebral em uma mulher jovem com esclerose múltipla. Observa-se uma região anormal com alta intensidade de sinal (***seta***). (Cortesia de RA Heyman.) (**B**) Uma RM cerebral axial ponderada em T2 de um paciente com esclerose múltipla, mostrando múltiplas placas de substância branca, primariamente puntiformes (***setas***); notar a localização típica na região periventricular (***pontas de seta***). (Cortesia de RA Heyman.)

co, em um local diferente daquele correspondendo ao evento inicial, ou se for encontrada uma nova lesão em T2 em qualquer momento, em comparação com um exame de linha de base, obtido pelo menos 30 dias após o evento clínico inicial.

Disseminação no espaço requer três dos itens a seguir: (1) pelo menos uma lesão contrastada com gadolíneo ou nove lesões hiperintensas em T2, caso não exista lesão contrastada; (2) uma ou mais lesões infratentoriais (ou medulares); (3) uma ou mais lesões justacorticais e (4) pelo menos três lesões periventriculares.

O diagnóstico de doença progressiva primária requer, além de um ano de doença progressiva, dois ou mais dos itens a seguir: (1) RM positiva (nove lesões em T2 ou pelo menos quatro lesões em T2 com potencial evocado visual anormal); (2) duas ou mais lesões focais em T2 na RM da coluna e (3) bandas oligoclonais positivas no LCS, aumento do índice de IgG, ou ambos.

Quando os pacientes tiveram um único evento clínico e, portanto, não satisfazem os critérios para esclerose múltipla, deve ser feito o diagnóstico de uma **síndrome clinicamente isolada** (**SCI**). Esses pacientes têm um risco aumentado de desenvolvimento de esclerose múltipla e, algumas vezes, recebem oferta de tratamento como se portassem a doença, na esperança de retardar a progressão para uma doença clinicamente definida. Uma RM de seguimento deve ser considerada depois de 6 a 12 meses, para determinar se ocorreram novas lesões.

▶ Tratamento

A abordagem ao tratamento está resumida na **Tabela 9-9**.

1. **Doença recorrente-remitente** – O tratamento com uma base indefinida com **interferon β-1a** ou **interferon β-1b**, com uma dosagem que depende da formulação, reduz a taxa de recaídas. **Acetato de glatiramer** (anteriormente copolímero 1, uma mistura de polímeros aleatórios que estimulam a composição de aminoácido da proteína básica mielina), administrado por injeções subcutâneas (20 mg ao dia), parece ser igualmente eficaz. Além de seu efeito sobre as recorrências, o interferon β-1a e o acetato de glatiramer também podem retardar o início de incapacitação significativa em pacientes com doença recorrente. Natalizumabe, um anticorpo α4 integrina, reduz a taxa de recorrência, mas em casos raros está associado com leucoencefalopatia multifocal progressiva. Seu uso está limitado a pacientes com doença recorrente-remitente,

Tabela 9-9 Tratamento da esclerose múltipla ou de eventos desmielinizantes clinicamente isolados, sugestivos de esclerose múltipla

Episódio agudo, incluindo recaída[1] • Metilprednisolona, 1 g IV diariamente x 3 a 5 dias • Prednisona, 1.000 mg VO diariamente x 3 a 5 dias • Dexametasona, 160 mg VO diariamente x 3 a 5 dias
Prevenção de recaída, tratamento de primeira linha[2] • Interferon β-1a, 44 μg SC três vezes por semana β-1a, 30 μg IM uma vez por semana β-1b, 0,25 mg SC em dias alternados • Acetato de glatiramer, 20 mg SC diariamente • Fingolimode, 0,5 mg VO diariamente[3]
Prevenção de recaída para atividade da doença, a despeito de tratamento de primeira linha • Natalizumabe, 300 mg IV mensalmente • Fingolimod, 0,5 mg VO diariamente • Mitoxantrona, 12 mg/m^2 IV a cada três meses
Atividade alta da doença (geralmente com lesões múltiplas contrastadas pelo gadolíneo na RM) • Natalizumabe, 300 mg IV mensalmente

[1]Para recaídas refratárias ao corticosteroide pode ser usada plasmaférese.
[2]Interferons em alta dose e alta frequência, fingolimode e acetato de glatiramer são mais eficazes do que o uso de interferon uma vez por semana.
[3]A frequência cardíaca deve ser monitorada por seis horas após a primeira dose de fingolimode ou quando esta medicação volta a ser usada após um intervalo de ≥ 2 semanas.

pouco responsiva a outros tratamentos ou com uma evolução inicial agressiva. No entanto, se o teste do anticorpo JC for negativo, o risco é baixo. Infusões de **imunoglobulina intravenosa** (IVIg) também podem reduzir a taxa de recorrência, mas as recomendações de tratamento são prematuras. **Plasmaférese** algumas vezes é útil quando os pacientes apresentam recorrências graves que não respondem a esteroides.

Os efeitos colaterais mais comuns dos interferons são a síndrome semelhante ao estado gripal e (no caso do interferon β-1b) as reações no local da injeção. Acetato de glatiramer em geral é bem tolerado, mas pode produzir eritema nos locais de injeção, e cerca de 15% dos pacientes apresentam episódios transitórios de rubor, dispneia, sensação de aperto no peito, palpitações e ansiedade após as injeções. Estes três agentes são aprovados para o uso na esclerose múltipla recorrente-remitente e estão disponíveis por prescrição. Seu custo é elevado, mas deve ser avaliado em relação à redução da necessidade de cuidados médicos e à redução do tempo de trabalho perdido que segue a sua utilização.

Esses agentes que modificam a doença são administrados por via parenteral, mas o agente **fingolimode** (0,5 mg ao dia), para administração por via oral, foi aprovado recentemente nos EUA para reduzir as recorrências e a progressão da doença; ele também reduz a atividade da lesão e a perda de volume cerebral na doença recorrente-remitente. Seu mecanismo de ação é, provavelmente, impedir que os linfócitos migrem para dentro do sistema nervoso central. Esse medicamento é bastante seguro e bem tolerado. Efeitos adversos incluem cefaleia, fadiga, dor nas costas, diarreia, infecções do trato respiratório, elevação das enzimas hepáticas, efeitos sobre a pressão arterial, edema macular – no início do tratamento –, bradicardia transitória e lentificação da condução atrioventricular. Por isso, a frequência cardíaca deve ser monitorada durante seis horas após a primeira dose, ou quando se recomeça um tratamento com fingolimode, depois que seu uso foi interrompido por duas semanas ou mais. Câncer de pele e outros cânceres também foram relatados. Pelo menos até que se tenha mais experiência com o fármaco, o uso do fingolimode provavelmente ficará restrito a pacientes com doença recorrente-remitente, que não toleram interferons β e acetato de glatiramer; ele também é prescrito a pacientes que preferem tratamento oral a medicações parenterais, desde que compreendam os riscos associados. Outro agente oral, cladribina, também parece ter efeitos na redução da taxa de recorrência em estudos recentes de três fases, mas ainda não foi aprovado para uso nos EUA.

Corticosteroides podem acelerar a recuperação de recorrências agudas, mas a extensão da recuperação em si permanece inalterada. O tratamento é, portanto, reservado para as crises que levam à mudança aguda na capacidade funcional, como aqueles que causam disfunção visual ou da marcha. A administração de esteroides em longo prazo não evita recorrências e não deve ser realizada em decorrência dos efeitos colaterais inaceitáveis. Não existe um plano de tratamento padrão com corticosteroides, mas o regime mais comumente usado é a metilprednisolona intravenosa (1 g ao dia) durante cinco dias, seguida de prednisona por via oral (1 mg/kg/dia durante uma semana, com rápida redução nas próximas 1 a 2 semanas).

2. **Esclerose múltipla progressiva primária ou secundária** – O tratamento ideal dessas formas da doença é menos claro. Não existe um tratamento estabelecido para a esclerose múltipla progressiva. Estudos recentes indicam que o interferon β-1b (e provavelmente interferon β-1a) é eficaz para reduzir a taxa de progressão como determinado clinicamente e por RM na doença progres-

siva secundária, mas existe somente uma experiência limitada com acetato de glatiramer nesse cenário. Mitoxantrona provavelmente reduz a frequência de ataques clínicos e pode ajudar a reduzir a progressão da doença em pacientes cuja condição clínica está piorando. Tratamento com ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato ou cladribina pode ajudar a deter a evolução da doença progressiva secundária, mas os estudos são inconclusivos. Terapia de pulso com altas doses intravenosas de metilprednisolona (1 g/dia uma vez ao mês) algumas vezes também é eficaz e pode ter um risco mais baixo de complicações em longo prazo do que os fármacos citotóxicos. O possível papel das estatinas (que têm efeitos imunomoduladores) no tratamento da esclerose múltipla encontra-se em estudo.

3. **Tratamento da saúde geral e tratamento sintomático** – Estes não devem ser negligenciados durante o tratamento abrangente da esclerose múltipla. Exercícios e fisioterapia são importantes, mas deve-se evitar exercícios excessivos, em especial durante períodos de recorrência aguda. A fadiga é um problema sério para muitos pacientes e algumas vezes responde à amantadina ou a um dos antidepressivos seletivos inibidores da recaptação da serotonina. O tratamento da espasticidade (discutido anteriormente), frequentemente, é necessário, como no cuidado vesical e intestinal agressivo. O tratamento de outros aspectos da esclerose múltipla avançada, como déficits cognitivos, dor, tremor e ataxia, em geral é menos bem-sucedido.

Prognóstico

Pode-se antecipar pelo menos uma recuperação parcial de um episódio agudo, mas é impossível prever quando ocorrerá a próxima recaída. Características que tendem a implicar em um prognóstico mais favorável incluem sexo feminino, início antes dos 40 anos e apresentação com disfunção visual ou somatossensorial, mais do que com disfunção piramidal ou cerebelar. Embora seja provável que a doença resulte em algum grau de incapacidade, cerca da metade dos pacientes está somente leve ou moderadamente incapacitada após 10 anos do início dos sintomas.

NEUROMIELITE ÓPTICA

Este distúrbio recorrente (antigamente, conhecido como doença de Devic e uma vez considerado como uma variante da esclerose múltipla) está associado com um marcador de anticorpo específico, NMO-IgG, que tem como alvo o canal de água aquaporina-4. O distúrbio completamente estabelecido é caracterizado por neurite óptica e mielite associada com alterações da RM que se estendem ao longo de pelo menos três segmentos da medula espinal. Alguns pacientes com mielite ou neurite óptica isolada também são anticorpo-positivos. A soropositividade sugere um resultado visual pobre. Diferente do que ocorre na esclerose múltipla, a RM não mostra envolvimento da substância branca nos casos típicos, embora tais alterações não excluam o diagnóstico.

Os ataques agudos são tratados com metilprednisolona intravenosa (1 g ao dia) durante cinco dias, seguido de prednisona por via oral (1 mg/kg/dia durante uma semana, com rápida redução nas próximas 1 a 2 semanas). Se a resposta for mínima, institui-se a plasmaférese. O tratamento com imunoglobulinas intravenosas em geral não ajuda. O tratamento em longo prazo é feito com terapia imunossupressora. Um tratamento com micofenolato de mofetila (uso fora das indicações da bula; 1 g duas vezes ao dia por via oral) pode ajudar a reduzir a frequência dos ataques, estabilizando o distúrbio. Caso isso não ocorra, rituximabe (uso fora das indicações da bula) também pode ajudar a reduzir a taxa de recaídas e encontra-se em estudos; a dose comum é de 1.000 mg para cada uma das duas infusões intravenosas a intervalos de duas semanas, mas não existe consenso sobre regimes de retratamento.

ENCEFALOMIELITE AGUDA DISSEMINADA

Patogênese

Este distúrbio incomum ocorre como um episódio isolado de sinais e sintomas neurológicos, que se desenvolvem em alguns dias, associado a uma infecção viral inespecífica, incluindo sarampo, varicela, ou após vacinações. Patologicamente, observam-se áreas perivasculares de desmielinização disseminadas pelo cérebro e pela medula espinal, associadas a uma reação inflamatória. Um distúrbio similar também pode ocorrer de modo independente, sem infecção aparente; ele pode, então, representar a manifestação inicial de esclerose múltipla. Isto é particularmente problemático, já que foram descritos casos multifásicos. Faltam critérios diagnósticos.

Achados clínicos

Este distúrbio tem sua maior incidência na infância. Os sintomas iniciais muitas vezes consistem em cefaleia, febre e confusão mental; o exame revela sinais de irritação meníngea. Déficits neurológicos multifocais são comuns. O paciente apresenta-se com características encefalopáticas, com distúrbios de consciência que variam de sonolência a coma; podem ocorrer convulsões. Fraqueza flácida e distúrbios sensoriais nas pernas, respostas extensoras plantares e retenção urinária são manifestações comuns de envolvimento

da medula espinal. Outros sinais neurológicos podem indicar envolvimento de nervos ópticos ou nervos cranianos, hemisférios cerebrais, tronco cerebral ou cerebelo; ataxia cerebelar frequentemente é bem evidente, mas pode ocorrer neurite óptica, hemiparesia e outros sinais de tratos longos, afasia e até mesmo distúrbios do movimento.

O déficit neurológico se resolve, pelo menos em parte, depois de algumas semanas. A maioria dos pacientes apresenta uma recuperação completa, mas alguns permanecem com graves déficits residuais.

Investigações

O LCS ocasionalmente é normal, mas em muitos casos mostra aumento na contagem de células mononucleares; a concentração proteica pode estar aumentada, mas a concentração de glicose é normal. Bandas oligoclonais, um achado inespecífico, algumas vezes, estão presentes. A TC costuma ser normal, mas a RM é útil: imagens ponderadas em T2 mostram lesões assimétricas de sinal alto, particularmente na substância branca hemisférica, nos nervos ópticos, nos núcleos da base, no tálamo, no cerebelo, no tronco cerebral ou na medula espinal. Nas imagens ponderadas em T1 são encontradas lesões de sinal baixo na substância branca e – dependendo de sua idade – podem ser contrastadas com gadolíneo (**Figura 9-5**). Também podem estar presentes anormalidades da substância cinzenta.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e de neuroimagem. Meningite infecciosa, encefalite e outros distúrbios inflamatórios (p. ex., esclerose múltipla) devem ser excluídos. O seguimento em longo prazo ajuda a confirmar o diagnóstico; recaídas sugerem possibilidades alternativas, como esclerose múltipla.

Tratamento

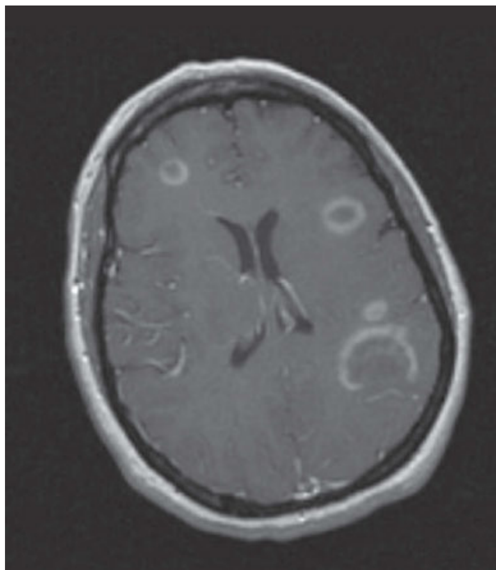
Antibióticos de amplo espectro e aciclovir frequentemente são administrados, até que infecções bacterianas e encefalite por herpes simples tenham sido excluídas por exames diagnósticos. Então, é administrada metilprednisolona intravenosa em altas doses (30 mg/kg/dia, até um máximo de 1 g ao dia, durante cinco dias). Um tratamento com imunoglobulinas intravenosas ou plasmaférese algumas vezes é útil em pacientes com uma resposta inadequada à metilprednisolona.

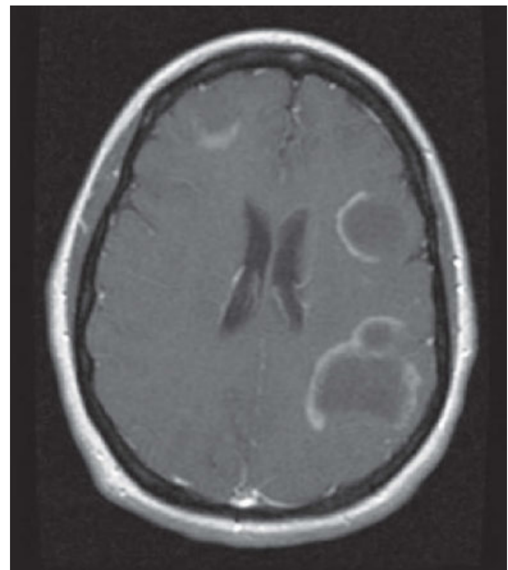
OUTRAS MIELOPATIAS INFECCIOSAS OU INFLAMATÓRIAS

ABSCESSO EPIDURAL MEDULAR

Patogênese

Abscesso epidural pode ocorrer como uma sequela de infecção cutânea, septicemia, osteomielite verte-


A


B

▲ **Figura 9-5** RM axial ponderada em T1 e contrastada com gadolíneo em um paciente com encefalomielite aguda disseminada, apresentando a evolução das lesões. A RM em (**B**) foi obtida sete dias após a RM em (**A**). (Cortesia de A DiBernardo.)

bral, abuso de drogas intravenosas, traumatismo ou cirurgia medular, anestesia epidural ou punção lombar. Fatores predisponentes incluem síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e imunossupressão iatrogênica.

Os microrganismos causais mais comuns são *Staphylococcus aureus*, estreptococos, bacilos gram-negativos e anaeróbios. Complicações neurológicas resultam de compressão da medula espinal ou de seu suprimento sanguíneo, drenagem venosa obstruída, reações inflamatórias e vasculite.

Achados clínicos

Febre, dor nas costas e dor na distribuição de uma raiz nervosa medular, cefaleia e mal-estar são sintomas precoces, seguidos de paraparesia rapidamente progressiva, distúrbios sensitivos nas pernas, retenção urinária e fecal. Abscesso epidural medular é uma emergência neurológica que requer diagnóstico e tratamento imediatos.

Investigações

A RM contrastada com gadolíneo é o estudo de escolha e deve ser suficiente para determinar a extensão do abscesso. Um bloqueio pode ser encontrado na mielografia por TC. As investigações laboratoriais revelam leucocitose periférica e aumento da taxa de hemossedimentação. A punção lombar não deve ser realizada em um local em que há suspeita de um abscesso, pois pode disseminar a infecção do espaço epidural para o espaço subaracnoide. O LCS normalmente mostra uma pleocitose leve, com aumento da proteína e concentração de glicose normal. Hemoculturas e culturas do abscesso extirpado ou de seu aspirado podem ajudar a identificar o organismo causal.

Tratamento

O tratamento envolve cirurgia e antibióticos. Com o advento da RM, os abscessos epidurais medulares estão sendo diagnosticados com maior frequência, antes que possam comprimir a medula espinal e em um momento em que o tratamento com antibióticos, isoladamente, é bem-sucedido. Nafcilina ou vancomicina é administrada para a cobertura de infecção estafilocócica ou estreptocócica, e uma cefalosporina de terceira ou quarta geração, como ceftazidima ou cefepima, respectivamente, é administrada para a cobertura de infecções gram-negativas; outros agentes são adicionados ou substituídos com base no contexto clínico e nos resultados da coloração de Gram do material extirpado. Os resultados da cultura do material necrótico que compõe o abscesso podem, subsequentemente, alterar o regime antibiótico.

Prognóstico

Diagnóstico ou tratamento retardado e um atendimento não ideal podem levar à paraparesia ou paraplegia irreversível, o que ocorre em até 20% dos casos, dependendo das séries estudadas. O indicador prognóstico mais importante é o estado clínico do paciente antes da cirurgia descompressiva; quanto maior o déficit pré-operatório, menor a recuperação a ser esperada.

MIELITE AGUDA TRANSVERSA

Esta síndrome resulta de um grande número de distúrbios inflamatórios infecciosos e não infecciosos, que produzem uma interrupção anatômica e funcional da medula espinal. Crianças e adultos jovens são afetados com maior frequência. A mielite transversa pode ser um fenômeno isolado, ou uma característica de uma doença mais crônica, como esclerose múltipla ou neuromielite óptica. Os achados clínicos incluem déficits sensoriais, motores e autonômicos bilaterais nos membros e no tronco; um nível sensorial discreto, correspondendo ao local da inflamação na medula espinal; uma evolução de horas a dias; um perfil inflamatório do LCS, e uma RM mostrando uma lesão intrínseca da medula espinal, que geralmente é realçada com a administração de gadolíneo. É extremamente importante excluir lesões da medula espinal, como abscesso epidural medular, que requerem tratamento específico.

O tratamento é feito com corticosteroides, normalmente metilprednisolona (1g por via intravenosa durante 3 a 5 dias), embora seus benefícios ainda não tenham sido rigorosamente estabelecidos. Plasmaférese ou ciclofosfamida podem ser úteis em pacientes não responsivos. Os pacientes tendem a melhorar durante vários meses, mas podem apresentar déficits residuais, e existem relatos de taxas de mortalidade superiores a 30%.

SÍFILIS

A sífilis pode produzir meningovasculite resultando em infarto da medula espinal. Mielopatias vasculares são discutidas mais adiante neste capítulo.

TUBERCULOSE

A tuberculose pode levar à doença vertebral (**doença de Pott**), com compressão secundária da medula espinal, meningite com arterite secundária e infarto da medula, ou compressão medular por um tuberculoma. Tais complicações assumem grande importância em certas partes do mundo, em especial na Ásia e na África, e entre grupos como os moradores de rua e usuários de drogas intravenosas, que têm um risco aumentado de contrair tuberculose. A meningite tuberculosa é discutida com mais detalhes no Capítulo 4.

AIDS

Um distúrbio da medula espinal, a **mielopatia vacuolar**, é encontrado na necropsia em até 50% dos pacientes com Aids, muitos dos quais não tinham sintomas de envolvimento medular em vida. Esse distúrbio se caracteriza por vacuolização da substância branca na medula espinal, que é mais acentuada nas colunas laterais e posteriores da medula torácica. Acredita-se que o envolvimento direto da medula espinal pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), o agente etiológico da Aids, seja a causa, mas a correlação entre a presença e a extensão da infecção por HIV-1 e a patologia espinal é pequena. Por conseguinte, foi sugerida uma base metabólica. Em pacientes com Aids, a mielopatia também pode ser causada por linfoma, infecção criptocócica ou herpes-vírus.

A maioria dos pacientes, com mielopatia vacuolar, apresenta demência coexistente associada ao HIV (ver Capítulo 5). Os sintomas progridem durante semanas a meses e incluem: fraqueza nas pernas, ataxia, incontinência, disfunção erétil e parestesias. O exame mostra paraparesia, monoparesia de extremidade inferior ou quadriparesia, espasticidade, aumento ou diminuição dos reflexos tendinosos, sinal de Babinski e redução da sensibilidade vibratória e postural. A sensibilidade do tronco costuma ser normal, e um nível sensorial é difícil de definir. A RM da medula espinal geralmente é normal. O tratamento é feito por meio de fármacos antirretrovirais altamente ativos, mas não está claro que isso ajude a controlar a mielopatia.

OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS

Paraparesia espástica tropical

Um retrovírus, o vírus T-linfotrópico humano tipo I (HTLV-I, de *human T-lymphotropic virus type I*), parece ser a causa da **paraparesia espástica tropical**, um distúrbio encontrado principalmente no Caribe, na costa do Oceano Pacífico da Colômbia e nas ilhas Seychelles. A transmissão do vírus ocorre pelo leite materno, relações sexuais e exposição a produtos do sangue contaminados. As características clínicas do distúrbio incluem paraparesia espástica, comprometimento da sensibilidade vibratória e postural articular, além de disfunção intestinal e vesical. Relatórios recentes indicam que uma mielopatia clinicamente semelhante também pode seguir uma infecção pelo vírus T-linfotrópico humano tipo II (HTLV-II). A patogênese exata é incerta, não existe terapia específica, e o tratamento é sintomático (principalmente para espasticidade e bexiga espástica). O tratamento preventivo também é importante; os pacientes devem evitar o compartilhamento de seringas ou agulhas e o aleitamento materno, devem usar preservativos para prevenir a transmissão sexual e não devem doar sangue, esperma ou outros tecidos.

Herpes-vírus

Os herpes-vírus também podem produzir mielopatia, que comumente afeta as raízes nervosas medulares, assim como a própria medula (**radiculomielopatia**), principalmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com Aids. O **citomegalovírus** causa uma mielopatia caracterizada por desmielinização das colunas posteriores da medula espinal e por células citomegálicas que contêm corpos de inclusão Cowdry tipo A. A RM pode mostrar aumento de sinal em T2 com contraste, e o LCS geralmente mostra linfocitose e aumento da concentração de proteína, embora algumas vezes seja normal. A identificação viral pode ser possível pela reação em cadeia da polimerase no LCS e por estudos de anticorpos. O valor de um tratamento com fármacos antivirais como ganciclovir e foscarnet permanece incerto. Herpes-zóster e herpes simples tipos 1 e 2 podem responder ao tratamento com aciclovir (ver Capítulo 4).

TÉTANO

Patogênese

O tétano é um distúrbio da neurotransmissão associado com infecção por *Clostridium tetani*. O microrganismo se instala em uma ferida, local em que desenvolve uma toxina que é transportada retrogradamente ao longo dos nervos motores para dentro da medula espinal ou, no caso de feridas na face ou na cabeça, para o tronco cerebral. A toxina também é disseminada pelo fluxo sanguíneo para o músculo esquelético, onde ganha acesso a outros nervos motores. Na medula espinal e no tronco cerebral, a toxina tetânica interfere na liberação dos neurotransmissores inibitórios, glicina e GABA, resultando em hiperatividade do neurônio motor. Os nervos autônomos também estão desinibidos.

Achados clínicos

Após um período de incubação de até três semanas, o tétano geralmente se apresenta com **trismo** (bloqueio mandibular), dificuldade para engolir ou espasmos dos músculos faciais, que lembram um sorriso contorcido (**riso sardônico**). Espasmos musculares dolorosos e rigidez progridem até o envolvimento da musculatura axial e dos membros, podendo dar origem a uma postura em hiperextensão (**opistótono**). Laringospasmo e instabilidade autônoma são complicações que, potencialmente, ocasionam a morte.

Investigações

Embora o diagnóstico geralmente seja feito em bases clínicas, a presença de atividade contínua da unidade

motora ou a ausência do período silente normal no músculo masseter, após a provocação de um reflexo de movimento mandibular, são achados eletromiográficos úteis.

Prevenção

1. **Imunização** – A prevenção do tétano pode ser feita pela imunização com toxoide tetânico. O toxoide tetânico costuma ser administrado como rotina a lactentes e crianças nos EUA, em combinação com a vacina pertussis e com os toxoides da difteria. Em crianças com menos de sete anos são administradas três doses de toxoide tetânico em intervalos de pelo menos um mês, seguidas de uma dose de reforço após um ano. Para crianças mais velhas e adultos, a terceira dose é retardada por pelo menos seis meses após a segunda dose; uma quarta dose é desnecessária. A imunização dura 5 a 10 anos.
2. **Cuidados com a ferida** – O debridamento de feridas é uma medida preventiva importante. Pacientes com feridas abertas devem receber uma dose adicional do toxoide tetânico, caso não tenham recebido a dose de reforço em um período de 10 anos – ou quando a última dose de reforço tenha sido administrada há mais de cinco anos –, quando o risco de infecção por *C. tetani* é moderado ou alto. Uma probabilidade moderada de infecção está associada com feridas que penetram no músculo, feridas ocasionadas por madeira e contato com o solo, feridas por mordedura humana e feridas não abdominais por arma de fogo. Feridas com alto risco incluem aquelas adquiridas em currais ou locais próximos a esgotos ou outras fontes de resíduos, e feridas abdominais por arma de fogo. Pacientes com feridas de risco moderado ou alto também devem receber imunoglobulina tetânica (3.000 a 6.000 unidades por via intramuscular).

Tratamento

O cuidado com o tétano inclui internação em uma Unidade de Tratamento Intensivo, para monitorar a função respiratória e circulatória; uso de imunoglobulina tetânica para neutralizar a toxina e administração de penicilina ou metronidazol por 7 a 10 dias para a infecção em si. A administração intratecal de imunoglobulina tetânica tem sido associada com uma melhor progressão clínica do que na administração intramuscular. O uso de diazepam, 10 a 30 mg por via intramuscular ou intravenosa a cada 4 a 6 horas, é útil para o tratamento de espasmos dolorosos e rigidez, assim como a infusão intravenosa de propofol. Baclofeno por via intratecal também tem sido usado. Clorpromazina, 25 a 50 mg por via intravenosa ou intramuscular a cada oito horas, raramente, é usada no momento para esse propósito. O bloqueio neuromuscular com vecurônio ou pancurônio pode ser necessário quando as demais medidas falham; nesse caso, é preciso o uso de ventilação mecânica.

A hiperatividade autônoma pode ser tratada com sulfato de magnésio, que também bloqueia a liberação de neurotransmissor na junção neuromuscular, ajudando a controlar os espasmos musculares. A administração intravenosa do antagonista de receptor α e β-adrenérgico labetalol (até 1 mg/min) ou sulfato de morfina (0,5 a 1 mg/kg/h) também é útil para o tratamento da disfunção autonômica.

Prognóstico

Foram relatadas taxas de fatalidade de 10 a 60%. Taxas de fatalidade mais baixas são mais prováveis de serem alcançadas por meio de diagnóstico precoce, instituição imediata do tratamento apropriado antes do início dos espasmos e, talvez, uso de imunoglobulina do tétano por via intratecal – além da aplicação por via intramuscular. Entre os pacientes que se recuperam, cerca de 95% não apresentam sequelas em longo prazo.

ARACNOIDITE ADESIVA CRÔNICA

Este distúrbio inflamatório geralmente é idiopático, mas pode ser precedido por hemorragia subaracnóidea, administração intratecal de penicilina, uso de materiais de contraste radiológicos e certas formas de anestésicos espinais, traumatismo e cirurgia.

A queixa inicial mais comum é uma dor radicular constante, mas em alguns casos existe uma fraqueza de neurônio motor inferior, decorrente do envolvimento de raízes nervosas anteriores. Eventualmente, desenvolve-se uma paraparesia atáxica espástica com envolvimento esfincteriano.

A proteína do LCS está elevada, e a contagem celular pode estar aumentada. A mielografia mostra uma fragmentação característica de material de contraste dentro de bolsas; a RM pode revelar inflamação.

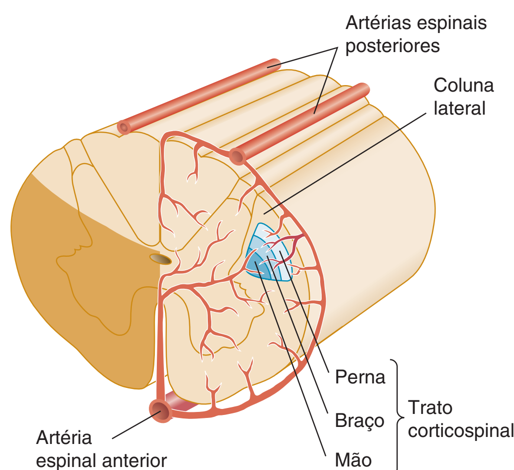
O tratamento com analgésicos anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides pode ser útil. A cirurgia pode estar indicada em casos com envolvimento medular localizado.

MIELOPATIAS VASCULARES

INFARTO DA MEDULA ESPINAL

Patogênese

Este evento raro ocorre mais comumente no território da **artéria espinal anterior** (**Figura 9-6**). Essa artéria, que supre os dois terços anteriores da medula,



▲ **Figura 9-6** Suprimento sanguíneo da medula cervical (apresentada em corte transversal). (***à esquerda***) principais territórios supridos pela artéria espinal anterior (sombreamento escuro) e pela artéria espinal posterior (sombreamento claro). (***à direita***) padrão de suprimento pelas artérias intramedulares. A partir dos vasos da pia (ao redor da circunferência da medula), ramos com orientação radial suprem grande parte da substância branca e dos cornos posteriores da substância cinzenta, e a porção mais interna da substância branca é suprida pela artéria central (localizada na fissura mediana anterior), que se origina da artéria espinal anterior. O trato corticospinal descendente é suprido pelas artérias espinais anterior e posterior.

é, por sua vez, suprida por poucos vasos alimentadores, enquanto as duas artérias espinais posteriores são supridas por numerosos vasos alimentadores em vários níveis diferentes. Assim, a síndrome da artéria espinal anterior geralmente resulta de uma interrupção no fluxo de um de seus vasos alimentadores. Outros padrões de envolvimento incluem síndromes da artéria espinal central e posterior, além de uma síndrome transversal. As causas incluem traumatismos, aneurisma dissecante de aorta, aortografia, poliarterite nodosa e crise hipertensiva. Como a artéria espinal anterior é particularmente bem suprida na região cervical, os infartos quase sempre ocorrem mais caudalmente.

Achados clínicos

A apresentação clínica típica é uma paraparesia flácida, arreflexiva, de início agudo e que, como o choque medular, desaparece após alguns dias ou semanas e evolui para uma paraparesia espástica, com reflexos tendinosos rápidos e respostas extensoras plantares. Adicionalmente, existe um comprometimento sensorial dissociado – a sensibilidade dolorosa e térmica é perdida, mas a sensibilidade vibratória e postural é poupada, pois as colunas posteriores são supridas pelas artérias espinais posteriores. O tratamento é sintomático. A mortalidade está relacionada à causa subjacente. Os sobreviventes podem apresentar alguma melhora; no entanto, a maioria permanece em cadeira de rodas e somente uma minoria recupera a capacidade de andar sem ajuda.

Diagnóstico diferencial

Uma mielopatia subaguda e assimétrica algumas vezes se desenvolve como consequência de um processo vasculítico: o LCS mostra uma pleocitose, e o tratamento com esteroides pode apresentar benefício clínico. Uma mielopatia isquêmica mais insidiosa e assimétrica pode estar relacionada à compressão da artéria espinal anterior ou de seu principal vaso alimentador, como na doença medular degenerativa. O distúrbio resultante pode simular uma esclerose lateral amiotrófica, quando existe um déficit combinado de neurônio motor superior e inferior, sem alterações sensoriais.

HEMATOMIELIA

Hemorragia dentro da medula espinal é rara; pode ser causada por traumatismo, anomalia vascular, distúrbio hemorrágico ou terapia anticoagulante. Uma síndrome medular grave se desenvolve agudamente e costuma estar associada com sangue no LCS. O prognóstico depende da extensão da hemorragia e da rapidez de sua instalação.

HEMORRAGIA MEDULAR EPIDURAL OU SUBDURAL

Hemorragia medular epidural ou subdural pode ocorrer relacionada a traumatismo ou tumor e como uma complicação de anticoagulação, tratamento com ácido acetilsalicílico, trombocitopenia, coagulopatia, cateteres epidurais ou punção lombar. A probabilidade de hemorragia após punção lombar – geralmente de localização epidural – está aumentada quando existe um distúrbio de coagulação. Assim, a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial devem ser determinados antes da realização de uma punção lombar e, caso um tratamento anticoagulante deva ser instituído, este deve ser retardado por pelo menos uma hora após o procedimento. Pacientes com menos de 20.000 plaquetas/mm^3 ou aqueles com contagens em queda rápida $\leq$ 50.000 devem receber transfusão de plaquetas antes da punção lombar. Hemorragia epidural medular em geral se apresenta com dor nas costas, que pode se irradiar na distribuição de uma ou mais raízes nervosas espinais; ocasionalmente, é indolor. Paraparesia ou quadriparesia, distúrbios sensoriais nos membros inferiores e

disfunção intestinal e vesical podem se desenvolver rapidamente, necessitando de uma TC ou RM urgente e evacuação cirúrgica do hematoma.

FÍSTULA OU MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA (MAV)

Estas condições podem se apresentar com hemorragia subaracnóidea da medula ou com mielopatia. A maioria destas lesões envolve a porção inferior da medula. Os sintomas incluem distúrbios motores e sensoriais nas pernas, além de distúrbios da função esfincteriana. A queixa de dor nas pernas e nas costas muitas vezes é proeminente.

Ao exame, pode haver um déficit de neurônio motor superior, de neurônio motor inferior ou misto nos membros, e os déficits sensoriais em geral são extensos, mas ocasionalmente são radiculares; os sinais indicam uma lesão extensa no eixo longitudinal da medula. Em pacientes com lesões cervicais, os sinais e sintomas também podem estar presentes nos braços. Um sopro costuma ser audível sobre a medula, e pode existir um angioma cutâneo.

O diagnóstico é sugerido pelo aparecimento de diversos vazios de fluxo na RM (**Figura 9-7**) ou pelo achado mielográfico de defeitos de enchimento serpiginosos, causados por vasos de tamanho aumentado, sendo confirmados pela arteriografia espinal seletiva. A RM da coluna algumas vezes é normal, apesar da presença de uma MAV; portanto, não pode ser usada para excluir este diagnóstico.



▲ **Figura 9-7** RM medular, incidência sagital, imagem ponderada em T2, demonstrando múltiplos fluxos vazios (***dentro do círculo***) no espaço subaracnoide posterior em um paciente com fístula arteriovenosa. (Cortesia de A. Di-Bernardo.)

A maioria das lesões é extramedular e posterior à medula; elas podem ser tratadas por embolização ou ligadura dos vasos que suprem a malformação vascular, com extirpação do ninho arteriovenoso anômalo da malformação, que geralmente tem localização dural. Quando não tratado, o paciente pode se tornar cada vez mais incapacitado, até que, finalmente, permanece em cadeira de rodas ou confinado ao leito.

MIELOPATIAS NUTRICIONAIS

Degeneração subaguda combinada da medula, como resultado de uma **deficiência de vitamina B_{12}**, se caracteriza por um déficit de neurônio motor superior nos membros, que em geral é precedido por sinais e sintomas sensoriais, causados pelo envolvimento da coluna posterior (ver Capítulo 10). Além da mielopatia, pode haver atrofia óptica, alterações mentais ou neuropatia periférica. O **efeito tóxico do óxido nitroso** pode produzir uma síndrome similar, assim como a **deficiência de cobre**.

ESPONDILOSE CERVICAL

A espondilose cervical se caracteriza por um dos ou por todos os sinais e sintomas a seguir:

1. **Dor e rigidez no pescoço.**
2. **Dor nos braços, com ou sem déficit segmentar motor ou sensorial.**
3. **Déficit de neurônio motor superior nas pernas.**

PATOGÊNESE

A espondilose cervical resulta de degeneração discal cervical crônica, com herniação do material discal, calcificação secundária e excrecências osteofíticas associadas. Pode levar à compressão de uma ou mais raízes nervosas em um ou ambos os lados e à mielopatia relacionada à compressão, insuficiência vascular ou traumatismos medulares menores e recorrentes.

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes frequentemente apresentam-se com dor no pescoço e limitação dos movimentos da cabeça, com ou sem cefaleia. Em alguns casos, ocorre dor radicular ou outros distúrbios sensoriais nos braços, podendo haver fraqueza nos braços e nas pernas. O exame comumente revela restrição da flexão lateral e da rotação do pescoço. Pode haver um padrão segmentar de fraqueza ou perda sensorial dermatomal em um ou ambos os braços, juntamente com depressão dos reflexos tendinosos mediados pelas raízes afetadas. A espondilose cervical tende a afetar principalmente as raízes nervosas C5 e C6 (Tabela 9-5); portanto, é comum haver fraqueza nos músculos supridos por esses

segmentos (p. ex., deltoide, supra e infraespinhoso, bíceps, braquiorradial), dor ou perda sensorial na região do ombro e na borda externa do braço e do antebraço, e reflexos bicipitais e braquiorradiais diminuídos. Se houver mielopatia associada, desenvolve-se uma fraqueza de neurônio motor superior em uma ou ambas as pernas (ou seja, afetando mais flexores do que extensores), com alterações concomitantes do tônus e dos reflexos. Déficits sensoriais da coluna posterior ou espinotalâmicos também podem estar presentes.

INVESTIGAÇÕES

Raios X simples mostram formação de osteófitos, estreitamento dos espaços discais e invasão dos forames intervertebrais. RM e TC da coluna ou mielografia por TC podem ser necessárias para confirmar o diagnóstico e excluir outras causas estruturais da mielopatia. O LCS obtido no momento da mielografia geralmente é normal, mas a concentração proteica pode estar diminuída, em especial se houver um bloqueio no espaço subaracnoide. Estudos eletrofisiológicos, especialmente eletromiografia com agulhas, são úteis na identificação da radiculopatia e na determinação das anormalidades anatômicas degenerativas da coluna cervical clinicamente significativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A mielopatia espondilótica pode lembrar a mielopatia causada por distúrbios como esclerose múltipla, doenças do neurônio motor, degeneração subaguda combinada, tumor medular, siringomielia ou paraplegia espástica hereditária. Além disso, alterações degenerativas da coluna vertebral são comuns em pessoas de meia-idade ou em idosos, podendo coincidir com um desses distúrbios.

TRATAMENTO

O tratamento com um colar cervical para restringir os movimentos do pescoço pode aliviar a dor grave. A dor também pode responder a analgésicos simples, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos (tomados à noite) ou anticonvulsivantes. Atividades que provocam dor devem ser evitadas. A fisioterapia algumas vezes é útil, em especial quando a dor é menos grave e quando se deseja um aumento da mobilização. Pacientes com radiculopatia cervical e dor grave podem responder bem a injeções epidurais com esteroides, mas as complicações incluem infarto medular ou cerebral.

O tratamento cirúrgico pode prevenir a progressão do quadro, caso exista um déficit neurológico significativo; a cirurgia também pode ser necessária quando a dor radicular é grave, persistente e não responsiva a medidas conservadoras e quando existe compressão radicular nos exames de imagem. Em pacientes com sinais clínicos e de imagem progressivos de compressão medular, o tratamento cirúrgico deve ser sugerido, devendo ser feito mais precocemente caso exista algum distúrbio esfincteriano.

ANOMALIAS MEDULARES CONGÊNITAS

Uma combinação de sinais corticospinais e cerebelares pode ser encontrada nos membros de pacientes com anormalidades esqueléticas congênitas, como **platibasia** (achatamento da base do crânio) ou **invaginação basilar** (abaulamento para cima das margens do forame magno). A **siringomielia** (cavitação da medula), que pode ser congênita ou adquirida, pode levar a um déficit de neurônio motor inferior, à perda sensorial dissociada nos braços e a sinais de neurônio motor superior nas pernas. Como os achados sensoriais são muito característicos, esse distúrbio, que, frequentemente, está associado com a malformação de Arnold-Chiari, é discutido detalhadamente no Capítulo 10.

TUMORES DA MEDULA ESPINAL

ETIOLOGIA

Os tumores podem ser divididos em dois grupos: **intramedulares** (10%) e **extramedulares** (90%). Os **ependimomas** são o tipo mais comum de tumor intramedular, e vários tipos de gliomas correspondem ao restante. Tumores extramedulares podem ter localização extradural ou intradural. Entre os tumores extramedulares primários, os **neurofibromas** e os **meningiomas** são relativamente comuns e benignos, podendo ser intradurais ou extradurais. Metástases carcinomatosas (em especial dos brônquios, das mamas ou da próstata), depósitos linfomatosos ou leucêmicos e mieloma geralmente são extradurais.

PATOGÊNESE DA MIELOPATIA

A mielopatia pode ocorrer em pacientes com neoplasias malignas em decorrência de compressão medular ou envolvimento direto por tumor primário ou metástases, complicações isquêmicas ou hemorragias da neoplasia ou seu tratamento, complicações da radioterapia ou quimioterapia, infecção secundária (principalmente em pacientes imunocomprometidos como resultado do tumor ou da quimioterapia), ou por um distúrbio paraneoplásico.

Infecções oportunistas

Pacientes imunocomprometidos têm um risco importante de infecção, frequentemente por agentes patogênicos incomuns que podem causar mielopatia, como

vírus varicela-zóster, citomegalovírus, vírus Epstein--Barr ou vírus herpes simples. O tratamento das mielopatias infecciosas foi discutido anteriormente neste capítulo.

Distúrbios paraneoplásicos

Na **mielopatia paraneoplásica necrosante**, o anticorpo mais comum é o anti-Hu; outros também podem ser encontrados, mas, em alguns casos, não se identifica um anticorpo. O tumor subjacente costuma ser um câncer de pulmão ou mama, linfoma ou leucemia. Os pacientes apresentam uma paraplegia flácida rapidamente ascendente. A mielopatia frequentemente está acompanhada de encefalopatia e neuropatia (**encefalomielite paraneoplásica**). Os achados da RM em geral são inespecíficos ou normais, mas podem mostrar edema da medula espinal. O LCS pode conter células inflamatórias. O tratamento consiste em tratar o processo maligno de base, mas uma melhora da mielopatia não é comum. Imunossupressores frequentemente são prescritos, mas têm um benefício limitado.

Compressão da medula espinal

Causas comuns de compressão medular são protrusão discal, traumatismo e tumores; em certas partes do mundo, a tuberculose da coluna também é uma causa frequente. Causas raras, mas importantes, da compressão medular incluem abscesso e hematoma epidural. Esta seção irá apenas considerar os tumores, pois as demais causas são analisadas em outros trechos deste capítulo.

ACHADOS CLÍNICOS

Independentemente de sua natureza, um tumor pode levar à disfunção medular e a um déficit neurológico por compressão direta, isquemia secundária à obstrução arterial ou venosa ou, no caso de lesões intramedulares, infiltração invasiva.

Sintomas

Os sintomas podem se desenvolver de modo insidioso e progredir gradualmente ou – como costuma ocorrer com compressão medular decorrente de carcinoma metastático – apresentar uma evolução rápida.

A **dor** é uma característica proeminente – e geralmente a anormalidade inicial – em muitos pacientes com lesões extradurais; pode ser radicular, localizada nas costas ou percebida difusamente em uma extremidade, sendo caracteristicamente agravada por tosse ou força para evacuar (**Tabela 9-10**).

Sintomas motores (sensação de peso, fraqueza, rigidez ou atrofia focal de um ou mais membros) podem se desenvolver, ou pode haver parestesias ou adormecimento, em especial nas pernas. Quando ocorrem distúrbios esfincterianos, estes costumam ser especialmente incapacitantes.

Tabela 9-10 Características clínicas da compressão medular por metástases extradurais

Sinal ou sintoma	Característica inicial (%)	Presente no momento do diagnóstico (%)
Dor	96	96
Fraqueza	2	76
Distúrbio sensorial	0	51
Disfunção esfincteriana	0	57

(Adaptada de Byrne TN, Waxman SG. *Spinal Cord Compression: Diagnosis and Principles of Management*. Vol 33 of *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1990.)

Sinais

O exame, às vezes, revela uma maior sensibilidade à dor na coluna durante a percussão. O envolvimento das raízes anteriores leva a um déficit de neurônio motor inferior, e o envolvimento das raízes posteriores leva a alterações sensoriais dermatomais ao nível da lesão. O envolvimento de vias que atravessam a medula espinal pode causar um déficit de neurônio superior abaixo do nível da lesão e um déficit sensorial com um nível superior no tronco. A distribuição de sinais varia com o nível da lesão e pode tomar a forma de uma síndrome de Brown-Séquard ou síndrome medular central (ver Figuras 10-5 e 10-7).

INVESTIGAÇÕES

O LCS muitas vezes é xantocrômico, em decorrência de uma concentração proteica bastante elevada, em vez de hemorragia, com uma contagem de leucócitos normal ou elevada, e com uma concentração de glicose normal ou reduzida. Um raio X simples da coluna pode ou não ser anormal, e a mielografia por TC ou RM é necessária para delinear a lesão e localizá-la precisamente.

TRATAMENTO

O tratamento depende da natureza da lesão. Metástases extradurais devem ser tratadas com urgência. Dependendo da natureza da neoplasia primária, ela pode ser tratada com analgésicos, corticosteroides, radioterapia e tratamento hormonal; laminectomia descompressiva frequentemente é desnecessária. Lesões intradurais (porém, extramedulares) devem ser removidas, se possível. Tumores intramedulares são tratados com descompressão e excisão cirúrgica, quando possível, além de radioterapia.

PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da causa e da gravidade da compressão medular antes de ser tratada. Compressão medular por metástases extradurais em geral se manifesta primeiramente somente pela dor, podendo progredir rapidamente, causando comprometimento permanente da função motora, sensorial e esfincteriana. Portanto, o diagnóstico deve ser cogitado precocemente em qualquer paciente com câncer e dor na coluna vertebral ou dor radicular, que deve ser investigada de imediato. Aguardar por distúrbios sensoriais, motores ou esfincterianos para fazer o diagnóstico retardará desnecessariamente o tratamento e levará a um pior resultado.

DISTÚRBIOS DE CÉLULAS DO CORNO ANTERIOR

Distúrbios que afetam predominantemente as células do corno anterior se caracterizam do ponto de vista clínico por atrofia e fraqueza nos músculos afetados, sem alterações sensoriais acompanhantes. A eletromiografia mostra alterações características de denervação parcial, com atividade espontânea anormal no músculo em repouso e uma redução do número de unidades motoras sob controle voluntário; sinais de reinervação também podem estar presentes. A velocidade de condução nervosa costuma ser normal, mas pode estar levemente reduzida, e os estudos de condução sensorial são normais. A biópsia muscular mostra as alterações histológicas de denervação. A CK no soro pode estar levemente aumentada, mas nunca alcança os valores extremamente elevados observados em algumas distrofias musculares.

DISTÚRBIOS IDIOPÁTICOS

As características clínicas e as perspectivas dependem, em parte, da idade do paciente no início da doença. A causa destes distúrbios é desconhecida, mas a base genética de alguns deles está sendo esclarecida.

DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR EM CRIANÇAS

Foram descritas três formas de atrofia muscular espinal (SMA-I, II e III, de *spinal muscular atrophy*) em lactentes e crianças, e também mutações do gene do neurônio motor 1 (*SMN1*, de *survival of motor neuron 1*), em 95% dos pacientes. Um gene próximo, que codifica para a proteína inibidora da apoptose neuronal (NAIP, de *neuronal apoptosis inhibitory protein*), também está afetado em 45% dos pacientes com SMA-I e 18% dos pacientes com SMA-II e SMA-III. NAIP pode modificar a gravidade da doença.

Atrofia muscular espinal infantil (doença de Werdnig-Hoffmann ou SMA-I)

Este distúrbio autossômico recessivo se manifesta dentro dos três primeiros meses de vida. O lactente é flácido e pode apresentar dificuldade para sugar e deglutir ou tem dificuldade ventilatória. O exame revela comprometimento da deglutição ou sucção, atrofia e fasciculações da língua e atrofia muscular nos membros que, algumas vezes, é obscurecida pela gordura subcutânea. Os reflexos tendinosos são normais ou deprimidos, e as respostas plantares podem estar ausentes. Não há déficit sensorial. O distúrbio é rapidamente progressivo, em geral levando ao óbito por complicações respiratórias aos três anos de idade.

Atrofia muscular espinal intermediária (doença crônica de Werdnig-Hoffmann ou SMA-II)

Esta doença também apresenta uma hereditariedade autossômica recessiva, mas geralmente começa na segunda metade do primeiro ano de vida. Suas características principais são atrofia e fraqueza nas extremidades; fraqueza bulbar ocorre menos comumente. O distúrbio progride de modo lento, levando finalmente a uma incapacidade grave, com cifoescoliose e contraturas, mas sua evolução é mais benigna que a da variante infantil descrita no parágrafo anterior; muitos pacientes sobrevivem até a idade adulta. O tratamento é de apoio e dirigido particularmente para a prevenção da escoliose e de outras deformidades.

Atrofia muscular espinal juvenil (doença de Kugelberg-Welander ou SMA-III)

Este distúrbio se desenvolve na infância ou no início da adolescência, em uma base hereditária ou esporádica. A hereditariedade comum é do tipo autossômico recessivo. O distúrbio tende a afetar principalmente os músculos proximais dos membros, com um envolvimento geralmente pequeno da musculatura bulbar. Ele segue uma evolução gradualmente progressiva, levando à incapacidade na idade adulta jovem. A fraqueza proximal pode levar a um erro diagnóstico de distrofia muscular, mas a determinação sérica de CK, a eletromiografia e a biópsia muscular diferenciam os dois distúrbios. Não existe tratamento eficaz, mas o apoio ventilatório não invasivo aumentou a sobrevida.

DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR EM ADULTOS

Estes distúrbios são caracterizados por degeneração das células do corno anterior na medula espinal, dos núcleos motores dos nervos cranianos inferiores no tronco cerebral e das vias corticospinal e corticobulbar.

Epidemiologia

As doenças do neurônio motor em adultos geralmente começam entre os 30 e 60 anos, com uma incidência anual de cerca de 2 por 100.000, com um predomínio no sexo masculino, exceto nos casos familiares. Casos familiares ocasionais podem apresentar um início na juventude. O distúrbio costuma ocorrer esporadicamente, mas pode ser familiar em 5 a 10% dos casos.

Patogênese

1. Genética – Cerca de 90 a 95% dos casos são esporádicos e de causa desconhecida; não surgiram fatores de risco ambientais consistentes.

Aproximadamente 20% dos casos familiares apresentam hereditariedade autossômica dominante (com sinais de neurônio motor superior e inferior), relacionada a mutações no gene cobre/zinco superóxido-dismutase (*SOD1*). Outras formas autossômicas dominantes estão associadas com mutações em senataxina (*SETX*), sarcoma *fused in* (*FUS*), proteína B proteína de membrana-associada e vesícula-associada (*VAPB*, de *vesicle-associated membrane protein-associated protein B*), angiogenina (*ANG*), proteína TAR ligadora de DNA (*TARDP*, de *TAR DNA-binding protein*), homólogo do *S. cerevisiae* FIG4 (*FIG4*), ataxina 2 (*ATXN2*) ou proteína contendo valosina (*VCP*, de *valosin-containing protein*). A doença do neurônio motor autossômica recessiva está ligada, em alguns casos, ao gene alsin (*ALSN*); uma hereditariedade dominante e recessiva foi observada com mutações no optineurin (*OPTN*). Formas ligadas ao X também podem ocorrer.

O polimorfismo do gene do fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*, de *vascular endothelial growth factor*) pode aumentar o risco de doença do neurônio motor. Outros genes suscetíveis incluem a subunidade de neurofilamento pesado (*NEFH*), a periferina (*PRPH*, de *peripherin*) e a dinactina (*DCTN1*).

2. Mecanismos – A base fisiopatológica da doença do neurônio motor é incerta, mas vários mecanismos foram propostos, amplamente baseados em modelos animais com mutações *SOD1*. Como estas são mutações com ganho de função, os mecanismos inferidos geralmente envolvem um efeito tóxico da proteína mutada.

A. Mecanismos celulares – Embora muitos neurônios motores sejam o alvo celular primário, os estudos nos quais o *SOD1* mutante está expresso seletivamente em diferentes tipos celulares indicam que células não neuronais também contribuem com a patogênese da doença do neurônio motor. O envolvimento de **neurônios** parece determinar a idade de início e a evolução precoce da doença, enquanto a **microglia** e os **astrócitos** influenciam a taxa de progressão subsequente.

B. Mecanismos moleculares – Foram propostas várias explicações para a toxicidade do *SOD1* mutante e, talvez, para os fatores envolvidos na doença esporádica do neurônio motor. Estas explicações não são mutuamente exclusivas, uma vez que múltiplos mecanismos podem operar em conjunto, ou diferentes mecanismos podem estar presentes em diferentes formas de doença. De modo geral, acredita-se que, no caso de mutações *SOD1*, um dos passos patogênicos precoces seja de **dobramento** e **agregação anormal** da proteína mutante, similar ao que foi proposto para outras proteinopatias neurodegenerativas (ver Capítulo 5). Como isso leva à doença ainda é discutido.

(1) Excitotoxicidade – O glutamato, o principal neurotransmissor excitatório, é tóxico para os neurônios quando presente em quantidades excessivas. Na doença do neurônio motor, os astrócitos expressam níveis reduzidos do transportador de aminoácido excitatório EAAT2 (glutamato), que é o principal local pelo qual o glutamato extracelular é eliminado. Isto pode expor os neurônios motores a concentrações tóxicas de glutamato.

(2) Estresse do retículo endoplasmático – O *SOD1* mutante se acumula no retículo endoplasmático, onde pode interferir com a degradação de proteínas deformadas ou com a síntese de proteínas normais.

(3) Inibição do proteassoma – O proteassoma é um complexo proteico grande, envolvido na degradação proteolítica de proteínas celulares anormais. A produção de grandes quantidades de *SOD1* mutante pode sobrecarregar a capacidade do proteassoma de desempenhar sua função normal.

(4) Dano mitocondrial – O *SOD1* mutante se associa com a membrana mitocondrial externa, o que pode inibir a produção de ATP ou a capacidade da mitocôndria de regular os níveis intracelulares de cálcio.

(5) Secreção do SOD1 mutante – O SOD1 liberado para dentro do espaço extracelular pode ativar a micróglia, resultando em lesão de neurônios motores mediada imunologicamente.

(6) Aumento da produção de superóxido – O *SOD1* mutante pode estimular um aumento da produção de radicais superóxido tóxicos pela NADPH-oxidase das células gliais.

(7) Comprometimento do transporte axonal – O transporte axonal anterógrado e retrógrado pode estar interrompido pelo acúmulo de SOD1 malformado ou por outras proteínas.

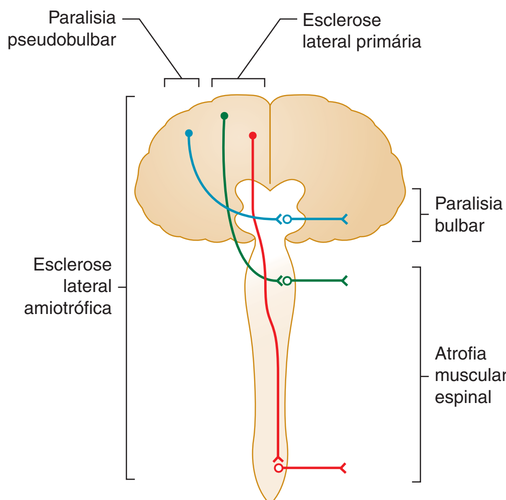
(8) Disfunção microvascular – A perda das junções estreitas entre as células capilares endoteliais pode causar micro-hemorragias que permitem que toxinas

como o ferro escapem para dentro do compartimento extravascular, lesionando os neurônios motores.

Classificação

Cinco variedades de doença do neurônio motor na idade adulta podem ser distinguidas por sua distribuição predominante (musculatura dos **membros** ou musculatura **bulbar**) e pela natureza de seus déficits clínicos (neurônio motor **superior** ou **inferior**) (**Figura 9-8**).

1. **Paralisia bulbar progressiva** – O envolvimento bulbar (tronco cerebral) predomina, sendo decorrente de lesões que afetam os núcleos motores dos nervos cranianos (ou seja, neurônios motores inferiores) no tronco cerebral.
2. **Paralisia pseudobulbar** – Este termo é usado quando o envolvimento bulbar predomina, sendo decorrente principalmente de doença do neurônio motor superior (ou seja, decorrente do envolvimento bilateral das vias corticobulbares). No entanto, uma paralisia pseudobulbar pode ocorrer em qualquer distúrbio que cause doença corticobulbar bilateral (p. ex., demência vascular [Capítulo 5] ou paralisia supranuclear progressiva [Capítulo 11]), e a utilização do termo não deve significar que a causa subjacente seja, *necessariamente*, uma doença do neurônio motor.
3. **Atrofia muscular espinal progressiva** – Primariamente, existe um déficit de neurônio motor inferior nos membros, causado por degeneração de células do corno anterior na medula espinal. Formas familiares foram reconhecidas.
4. **Esclerose lateral primária** – Neste raro distúrbio, um déficit somente do neurônio motor superior (corticospinal) é encontrado nos membros.
5. **Esclerose lateral amiotrófica** – Um déficit misto de neurônio motor superior e inferior é encontrado nos membros. Também pode existir um envolvimento bulbar do tipo neurônio motor superior ou inferior. Tanto a esclerose lateral primária como a atrofia muscular espinal progressiva são consideradas variantes da esclerose lateral amiotrófica, pois, à necropsia, é provável encontrar anormalidades dos neurônios motores superiores e inferiores. Alterações cognitivas e comportamentais também ocorrem em alguns pacientes.



▲ **Figura 9-8** Síndromes de doença do neurônio motor de início na idade adulta. Os neurônios motores superiores são apresentados como círculos cheios, e os neurônios motores são apresentados como círculos abertos para corpos celulares. O córtex cerebral está indicado em escuro, o tronco cerebral em branco e a medula espinal com sombreamento leve.

Achados clínicos

1. **Músculos bulbares** – Em cerca de 20% dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica, os sintomas iniciais estão relacionados à fraqueza em músculos bulbares. O envolvimento bulbar é um pouco mais comum em casos familiares, sendo geralmente caracterizado por dificuldade em deglutir, mastigar, tossir, respirar e falar (disartria). Na paralisia bulbar progressiva, o exame pode revelar palato baixo, depressão do reflexo de vômito, acúmulo de saliva na faringe, tosse fraca e língua atrofiada com fasciculações. A língua apresenta-se contraída e espástica na paralisia pseudobulbar e não pode ser movida rapidamente de um lado para o outro. Em geral, não há envolvimento dos músculos extraoculares.
2. **Fraqueza nos membros** – Fraqueza nos músculos das extremidades superiores é a queixa de apresentação em cerca de 40% dos pacientes; os músculos das extremidades inferiores são os inicialmente afetados em uma proporção semelhante de pacientes. O envolvimento dos membros se caracteriza por fatigabilidade fácil, fraqueza, rigidez, espasmos, atrofia e cãibras musculares, podendo existir queixas sensoriais vagas e perda de peso.
3. **Outros sistemas** – A esclerose lateral amiotrófica e a demência frontotemporal (Capítulo 5) se sobrepõem clínica, patológica e geneticamente. Alterações cognitivas podem ocorrer em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, incluindo alterações da personalidade, irritabilidade, incompreensão e déficits na função executiva. Em outros casos, podem existir características parkinsonianas e disautonômicas. As funções sensoriais e esfincterianas estão caracteristicamente poupadas. O LCS é normal.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para esclerose lateral amiotrófica foram estabelecidos pela World Federation of Neurology. Esses critérios variam dependendo do nível de certeza diagnóstica, como mostra a **Tabela 9-11**. O diagnóstico definitivo requer a presença de sinais de neurônio motor superior e inferior na região bulbar e, pelo menos, duas outras regiões medulares envolvidas (cervical, torácica ou lombossacra), ou envolvimento das regiões medulares.

Diagnóstico diferencial

Outros distúrbios não infecciosos de células do corno anterior (discutidos mais adiante) devem ser excluídos: eles têm implicações prognósticas e terapêuticas diferentes. A neuropatia motora multifocal também é uma consideração importante; suas características clínicas e seu tratamento são discutidos posteriormente neste capítulo. A espondilose cervical pode imitar uma esclerose lateral amiotrófica quando produz sinais de neurônio motor inferior nos braços e sinais de neurônio motor superior nas pernas. Contudo, a espondilose cervical pode ser distinguida pela ausência de evidência clínica ou eletromiográfica de envolvimento do neurônio motor inferior nas pernas.

Tratamento

1. **Riluzol** (50 mg por via oral duas vezes ao dia) pode reduzir a taxa de mortalidade e a velocidade de progressão da esclerose lateral amiotrófica (ELA), possivelmente porque bloqueia a transmissão glutamatérgica mediada por receptores NMDA no sistema nervoso central. No entanto, é provável que isso prolongue a sobrevida em somente cerca de 2 a 3 meses. Os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar são aqueles com esclerose lateral amiotrófica definida ou provavelmente sintomáticos há menos de cinco anos, que apresentam uma capacidade vital superior a 60% em relação ao valor previsto e que não necessitam de traqueostomia. Efeitos adversos do riluzol incluem fadiga, tontura, distúrbios gastrintestinais, redução da função pulmonar e aumento das enzimas hepáticas.
2. **Medidas sintomáticas** podem incluir fármacos anticolinérgicos muscarínicos (p. ex., glicopirrolato, triexifenidil, amitriptilina, escopolamina transdérmica ou atropina), quando a sialorreia é problemática. O uso de muletas ou de um andador pode melhorar a mobilidade, e a fisioterapia pode prevenir contraturas.
3. **Dieta** – Dieta semilíquida ou alimentação por sonda nasogástrica pode ser necessária para disfagia grave. Uma gastroscopia percutânea endoscópica está indicada para disfagia com perda acelerada de peso decorrente de ingestão calórica insuficiente, desidratação ou engasgamento com alimentos. Para segurança ideal, ela deve ser oferecida quando a capacidade vital pulmonar do paciente é superior a 50% do previsto.
4. **Ventilação** – A ventilação não invasiva ou invasiva pode ser necessária quando se desenvolve uma hipoventilação. Nessas circunstâncias, no entanto, o cuidado paliativo para aliviar o desconforto sem prolongar a vida torna-se uma consideração importante e requer discussão detalhada com o paciente e sua família. Tal discussão deve começar precocemente durante a avaliação da doença, devendo ser retomada com o avanço da condição.
5. **Outros** – Os tratamentos com celecoxibe, coenzima Q-10, creatina, gabapentina, IGF-1 (de *insulin growth factor* 1), lamotrigina, lítio, minociclina, topiramato, ácido valproico, verapamil e vitamina E foram estudados experimentalmente, na esperança de reduzir a velocidade de progressão da doença, mas não foi demonstrado serem benéficos. Tratamentos com base em células-tronco estão sendo considerados.

Tabela 9-11 Diagnóstico clínico de esclerose lateral amiotrófica: Critérios El Escorial da World Federation of Neurology

Certeza diagnóstica	Características clínicas
Definitiva	Sinais de neurônio motor superior e inferior na região bulbar e em duas regiões espinais ou em três regiões medulares (cervical, torácica, lombossacra)
Provável	Sinais de neurônio motor superior e inferior em duas ou mais regiões; as regiões podem diferir, mas alguns sinais de neurônio motor superior devem ser rostrais em relação ao déficit de neurônio motor inferior
Possível	Sinais de neurônio motor superior e inferior somente em uma região *ou* sinais de neurônio motor inferior rostrais aos sinais de neurônio motor superior
Suspeita	Sinais de neurônio motor inferior (mas não superior) em pelo menos duas regiões

Prognóstico

A doença do neurônio motor é progressiva e costuma ser fatal após 3 a 5 anos, mais comumente decorrente de infecção pulmonar. Alguns casos familiares progridem mais lentamente. Em geral, os pacientes com envolvimento bulbar têm um prognóstico pior do que aqueles nos quais a disfunção está limitada às extremidades. Pacientes com envolvimento primário do

neurônio motor superior (esclerose lateral primária) frequentemente sobrevivem por mais tempo, a despeito da grave quadriparesia e espasticidade.

OUTROS DISTÚRBIOS NÃO INFECCIOSOS DE CÉLULAS DO CORNO ANTERIOR

Neuropatia bulbospinal (doença de Kennedy) é um distúrbio recessivo ligado ao sexo, associado com uma sequência de repetição de trinucleotídeo CAG expandida no gene receptor de andrógeno (*AR*, de *androgen receptor*). Esse distúrbio tem um prognóstico mais benigno que as outras doenças do neurônio motor. Suas características clínicas incluem tremor (que lembra o tremor essencial), cãibras, fasciculações, fraqueza proximal e movimentos espasmódicos do queixo, que são precipitados pelo franzir dos lábios. A gravidade da fraqueza e o início precoce da doença estão relacionados à repetição CAG.

A atrofia muscular espinal juvenil pode ocorrer em pacientes com **deficiência de hexosaminidase**. A biópsia retal pode ser anormal, e a hexosaminidase A está reduzida no soro e nos leucócitos.

Pacientes com **gamopatia monoclonal** podem apresentar síndromes motoras puras. Plasmaférese e tratamento com fármacos imunossupressores (com dexametasona e ciclofosfamida) podem ser benéficos em tais casos.

Doenças de células do corno anterior podem ocorrer como uma complicação paraneoplásica rara do **linfoma**. Homens e mulheres podem ser afetados, e os sintomas normalmente têm seu início depois de ser feito um diagnóstico de linfoma. A principal manifestação é a fraqueza, que afeta primariamente as pernas, pode ter uma distribuição irregular e poupa os músculos bulbares e respiratórios. Os reflexos encontram-se deprimidos; as anormalidades sensoriais são mínimas ou estão ausentes. Os déficits neurológicos em geral progridem durante meses, sendo seguidos por melhora espontânea e, em alguns casos, resolução.

DISTÚRBIOS INFECCIOSOS DE CÉLULAS DO CORNO ANTERIOR

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA PÓLIO

A poliomielite decorrente de infecção com o vírus da pólio – ainda comum em certas partes do mundo – tornou-se rara em países desenvolvidos com a introdução de programas de imunização. Ela é causada por um vírus RNA do grupo picornavírus. A via comum de infecção é fecal-oral, e o período de incubação varia entre 5 e 35 dias.

O envolvimento neurológico segue uma fase prodrômica de febre, mialgia, mal-estar e sintomas respiratórios de via aérea superior ou sintomas gastrintestinais em um pequeno número de casos. Esse envolvimento pode consistir, meramente, de meningite asséptica, mas em alguns casos leva a fraqueza e paralisia decorrentes do envolvimento dos neurônios motores inferiores na medula espinal e no tronco cerebral. A fraqueza se desenvolve durante um a vários dias, algumas vezes associada com recrudescimento da febre, sendo acompanhada de mialgia e sinais de irritação meníngea. Essa fraqueza apresenta uma distribuição simétrica e pode ser focal ou unilateral; os músculos bulbares e respiratórios podem ser afetados isoladamente ou em associação com os músculos das extremidades. O tônus está reduzido nos músculos afetados, e os reflexos tendinosos podem estar perdidos. Não existe déficit sensorial.

A pressão do LCS frequentemente apresenta um aumento leve, e a análise do líquido espinal mostra, caracteristicamente, pleocitose polimorfonuclear ou linfocítica, concentração proteica levemente elevada e nível de glicose normal. O diagnóstico pode ser confirmado pelo isolamento do vírus a partir das fezes ou das secreções nasofaríngeas – e menos comumente a partir do LCS. Um aumento na titulação do anticorpo viral na fase sorológica convalescente, comparada com o soro obtido durante a fase aguda da doença, também é útil para o diagnóstico. Um distúrbio clinicamente semelhante é produzido pela infecção com o vírus Coxsackie.

Não existe tratamento específico, e o atendimento é puramente de suporte, com a atenção voltada especialmente para a manutenção da função respiratória. Com o tempo, frequentemente observa-se a recuperação completa da força, mesmo em músculos gravemente enfraquecidos.

SÍNDROME PÓS-PÓLIO

A **síndrome pós-pólio** é caracterizada pela ocorrência de fraqueza, alguns anos após a doença original, em músculos previamente envolvidos ou aparentemente não envolvidos anteriormente.

Dor muscular e fadiga fácil são comuns. A progressão é lenta e pode levar à restrição crescente das atividades diárias. A síndrome pós-pólio provavelmente está relacionada à perda de células do corno anterior com o envelhecimento, a partir de um reservatório que foi esgotado pela infecção original. Não há tratamento específico.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DO OESTE DO NILO

A infecção pelo vírus do Oeste do Nilo é adquirida por mosquitos infectados. Sua manifestação mais comum é uma meningoencefalite. Poliomielite paralítica aguda é outra manifestação, que se caracteriza por fraqueza assimétrica aguda, focal ou generalizada ou

quadriplegia rapidamente ascendente, que pode ser erroneamente interpretada como uma síndrome de Guillain-Barré. Exames eletrodiagnósticos podem ser úteis para mostrar a natureza e a extensão do envolvimento, distinguindo este distúrbio de uma neuropatia e orientando o prognóstico. O exame do LCS também é útil; uma pleocitose está presente, frequentemente com um predomínio de neutrófilos, e anticorpos virais-específicos IgM também são encontrados. O tratamento é de apoio, assim como na infecção pelo vírus da pólio.

LESÕES DA RAIZ NERVOSA E DO PLEXO NERVOSO

PROLAPSO AGUDO DE DISCO INTERVERTEBRAL

PROLAPSO DE DISCO LOMBAR

Prolapso agudo de disco lombar (**Figura 9-9**) geralmente leva à dor nas costas e a uma distribuição radicular (L5 ou S1) na perna, que costuma estar acompanhada de adormecimento e parestesias (**Tabela 9-12**). Um déficit motor também pode ser encontrado, dependendo da raiz afetada. Uma radiculopatia L5 causa fraqueza na dorsiflexão do pé e dos pododáctilos, enquanto um envolvimento da raiz S1 produz fraqueza na flexão plantar do pé e depressão do reflexo do tendão do calcâneo. O movimento da coluna é restrito e existe sensibilidade dolorosa local na região das costas, além de um espasmo palpável dos músculos paravertebrais. A elevação da perna reta na posição supina está reduzida, frequentemente para cerca de 20 ou 30 graus de flexão do quadril, a partir de um valor normal de cerca de 80 ou 90 graus, em decorrência do espasmo reflexo dos músculos isquiotibiais (**Sinal de Lasègue**). Um prolapso central de disco pode levar a sinais e sintomas bilaterais e envolvimento esfincteriano. Os sinais e sintomas de um disco intervertebral lombar prolapsado podem ter início súbito ou insidioso, podendo seguir um traumatismo. Um exame pélvico e retal, além de um raio X simples da coluna, ajudam a excluir outras lesões, como tumores.

Repouso no leito sobre um colchão firme durante 2 ou 3 dias, seguido de mobilização gradual, muitas vezes permite que os sintomas melhorem, mas dor persistente, aumento do déficit neurológico ou qualquer evidência de disfunção esfincteriana devem levar à realização de TC, RM ou mielografia por TC, seguida de tratamento cirúrgico. O cuidado da dor por meio de fármacos inclui ácido acetilsalicílico ou paracetamol com 30 mg de codeína, duas doses três ou quatro vezes ao dia, ou outros anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno ou naproxeno. O espasmo muscular pode responder à ciclobenzaprina, 10 mg por via oral três vezes ao dia, ou conforme necessário e tolerado, ou diazepam, 5 a 10 mg por via oral três vezes ao dia ou quantas vezes for tolerado.

PROLAPSO DE DISCO CERVICAL

Uma protrusão aguda de disco cervical pode ocorrer em qualquer idade, com frequência sem trauma precedente, e leva à dor no pescoço e à dor radicular no braço. A dor é exacerbada com o movimento da cabeça. Com herniação lateral do disco, pode ser encontrado um déficit motor, sensorial ou dos reflexos em uma distribuição radicular (geralmente C6 ou C7) do lado afetado (Tabela 9-12); com herniações mais centralmente dirigidas, a medula espinal também pode ser envolvida (Tabela 9-9), levando a paraparesia espástica e distúrbio sensorial nas pernas, algumas vezes acompanhados de comprometimento da função esfincteriana. O diagnóstico é confirmado por TC, RM ou mielografia por TC. Um tratamento cirúrgico pode ser necessário.

ESPONDILOSE CERVICAL

Este distúrbio foi descrito anteriormente como uma causa de mielopatia.

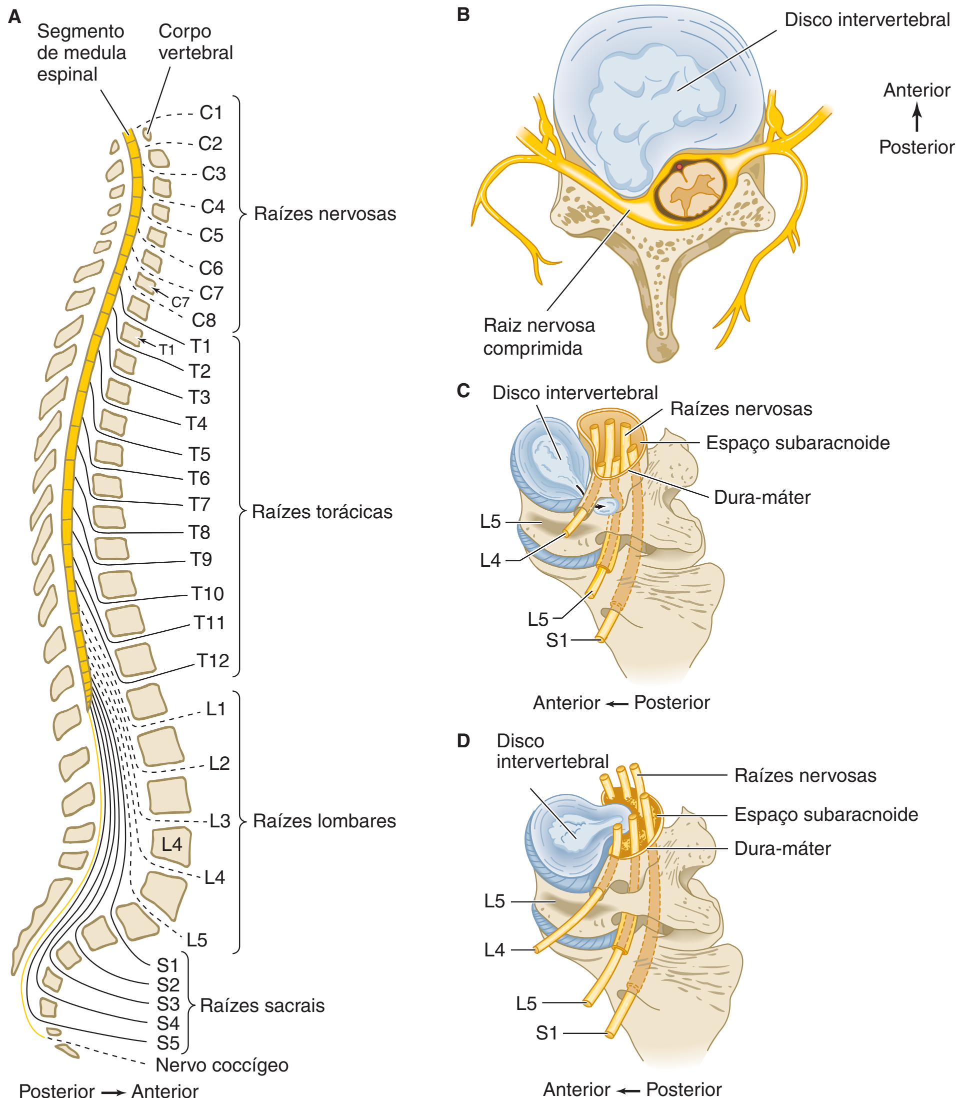
AVULSÃO TRAUMÁTICA DE RAÍZES NERVOSAS

PARALISIA DE ERB-DUCHENNE

A avulsão traumática das raízes C5 e C6 pode ocorrer ao nascimento, como resultado da tração sobre a cabeça durante a liberação do ombro. Esta paralisia também pode ser resultante de lesões causando a separação excessiva da cabeça e do ombro. Ela leva à perda da abdução do ombro e da flexão do cotovelo. Como consequência, o braço afetado é rodado internamente junto ao ombro, com o antebraço pronado e o cotovelo estendido. Os reflexos bicipital e braquiorradial estão abolidos, mas o comprometimento sensorial geralmente é imperceptível, pois está confinado a uma pequena área sobre o músculo deltoide.

PARALISIA DE KLUMPKE

O envolvimento das raízes C8 e T1 causa paralisia e atrofia dos pequenos músculos da mão e dos flexores e extensores longos dos dedos. Uma síndrome de Horner algumas vezes é um achado associado. Esse tipo de paralisia de plexo inferior muitas vezes se sucede a uma queda que foi impedida, durante a qual se tentou agarrar um objeto fixo com uma mão, ou pode resultar de tração sobre o braço abduzido.



▲ **Figura 9-9** (**A**) Incidência lateral da coluna vertebral, mostrando os níveis de saída das diversas raízes nervosas; os nervos saem acima de seu corpo vertebral numerado na coluna cervical e abaixo dele na coluna lombar. (**B**) Prolapso de disco lateral na coluna cervical, causando compressão da raiz nervosa que sai e compressão da medula cervical. (**C**) Prolapso de disco na coluna lombar, causando compressão da raiz que sai junto ao próximo nível vertebral inferior (p. ex., o disco L4 comprime a raiz nervosa de L5). (**D**) Prolapso de disco na coluna lombar, causando compressão bilateral de raízes.

PLEXOPATIA BRAQUIAL

AMIOTROFIA NEURÁLGICA (PLEXOPATIA BRAQUIAL IDIOPÁTICA)

Este distúrbio, também conhecido como **síndrome de Parsonage-Turner**, costuma iniciar com uma dor grave no ombro, seguida em alguns dias por fraqueza, alterações dos reflexos e distúrbios sensoriais no braço, muitas vezes, envolvendo especialmente os segmentos C5 e C6. Os sinais e sintomas são unilaterais em cerca de 70% dos pacientes. O déficit motor algumas vezes corresponde ao território de um nervo individual, em especial os nervos axilar, supraescapular ou radial, mas em outras instâncias parece se originar no plexo braquial (**Figura 9-10**). A atrofia dos músculos afetados frequentemente é profunda. Recorrências ocorrem em cerca de 25% dos pacientes.

Tabela 9-12 Os padrões mais comuns de fraqueza, sintomas sensoriais e alterações de reflexos nas lesões das raízes nervosas[1]

	C5	C6	C7	C8	L4	L5	S1
Músculo(s) fraco(s)	Deltoide > bíceps	Bíceps	Tríceps, dedos extensores	Extensores dos dedos + abdutores do indicador e quinto dedo	Quadríceps	Extensão do hálux	Flexão plantar (testada em pé – "levante-se na ponta dos pés")
Padrão das alterações sensoriais	Braço superior lateral	Polegar	Dedo(s) médio(s)	Dedo mínimo	Tíbia medial	Pé medial, hálux	Pé lateral, pequeno pododáctilo
Reflexos deprimidos		Bíceps	Tríceps		Joelho		Tornozelo

[1]Ocorre sobreposição e variação individual. Em alguns casos, lesões nervosas isoladas podem produzir uma síndrome similar (p. ex., L5 *versus* nervo peroneal [fibular]). Na suspeita de uma lesão nervosa, ver Tabelas 9-5 e 9-6.

A causa é desconhecida, mas pode ser de natureza autoimune. A amiotrofia neurálgica ocorre logo após traumatismos menores, injeções, inoculações ou pequenas infecções sistêmicas, mas não se sabe se essas condições têm relevância etiológica. Amiotrofia neurálgica hereditária ocorre, ocasionalmente, como um distúrbio autossômico dominante, caracterizado por sintomas recorrentes. Em alguns casos, resulta de mutações no gene (*SEPT9*) que codifica para a septina 9, uma GTPase com interação no citoesqueleto. O tratamento é sintomático. A combinação de um fármaco anti-inflamatório não esteroide e um opioide frequentemente é eficaz para o tratamento da dor na fase aguda, enquanto a dor persistente pode responder a um anticonvulsivante ou antidepressivo tricíclico. A regra é uma recuperação nas próximas semanas e meses, mas muitas vezes a recuperação é incompleta.

SÍNDROME DA COSTELA CERVICAL

As raízes C8 e T1 ou o tronco inferior do plexo braquial pode ser comprimido por uma costela cervical ou uma faixa que se origina da sétima vértebra cervical. Isto leva à fraqueza e à atrofia dos músculos intrínsecos da mão, especialmente os da eminência tenar, acompanhadas de dor e adormecimento na distribuição do dermátomo correspondente (frequentemente semelhante à da lesão ulnar, mas se estendendo para a borda medial do antebraço). A artéria subclávia também pode ser comprimida; isto forma a base do **teste de Adson** para o diagnóstico do distúrbio. O pulso radial diminui em amplitude, quando o paciente sentado vira a cabeça para o lado afetado e inspira profundamente. Um teste de Adson positivo, no entanto, também pode ser observado em indivíduos normais; um sopro supraclavicular durante a manobra apoia o diagnóstico de comprometimento da artéria subclávia.

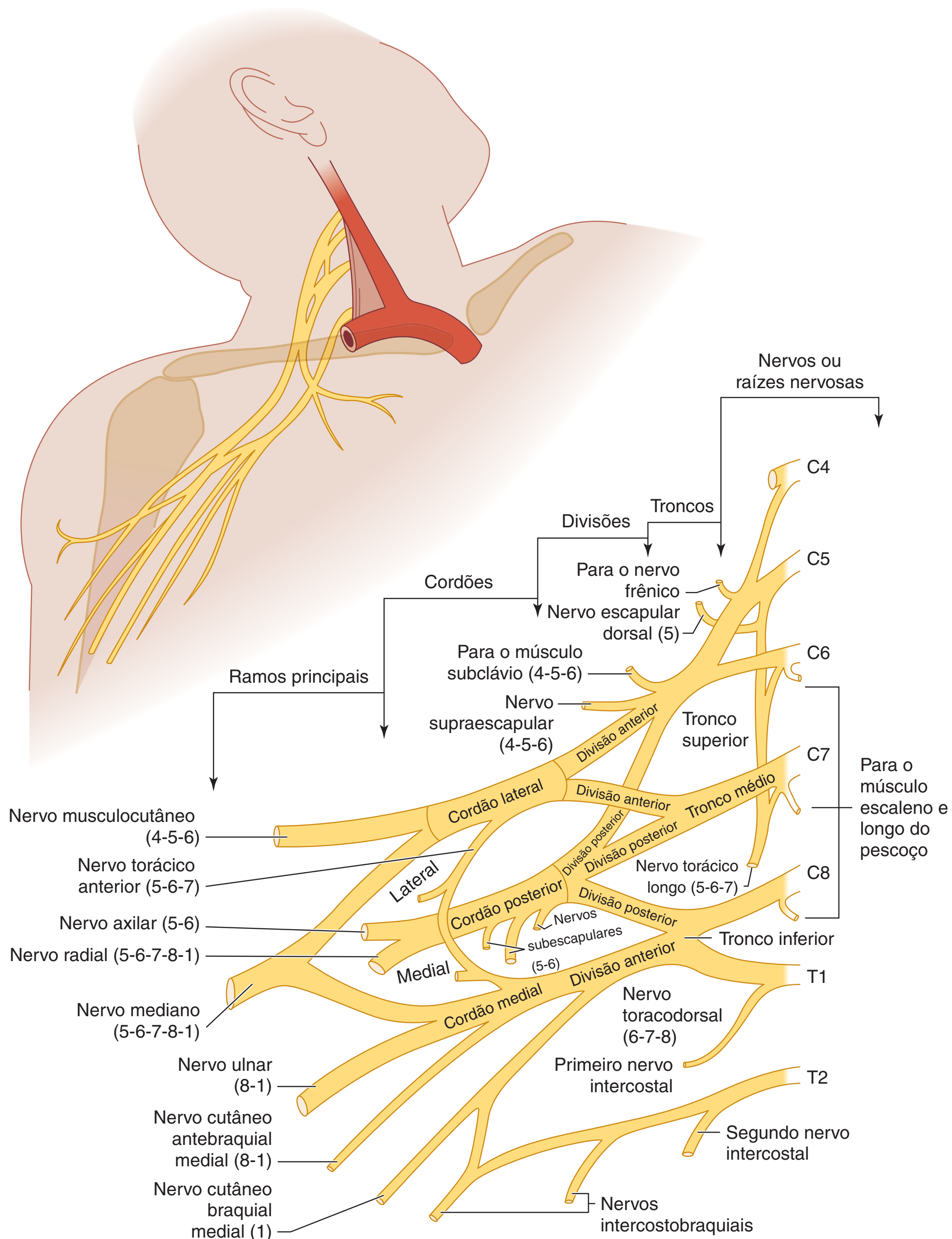
O raio X pode mostrar a costela cervical ou um processo transverso longo da sétima vértebra cervical, mas achados normais não excluem a possibilidade de uma faixa cervical. A eletromiografia mostra evidências de denervação parcial crônica na mão – em um território que ultrapassa o de qualquer outro nervo periférico individual. Estudos da condução nervosa não mostram evidências de doença de nervo periférico, mas existe um potencial de ação pequeno ou ausente do nervo sensitivo ulnar à estimulação do dedo mínimo. O tratamento consiste na excisão cirúrgica da costela ou banda.

OUTRAS CAUSAS DE PLEXOPATIA BRAQUIAL

A plexopatia braquial pode ocorrer em pacientes com infiltração neoplásica (especialmente por câncer de mama ou pulmonar) ou como uma consequência da radioterapia, após esternotomia mediana e após traumatismo. Estudos eletrofisiológicos são importantes para a definição da extensão e da gravidade do envolvimento e a localização da lesão. A ausência de anormalidades eletrodiagnósticas, a despeito de um exame adequado, sugere um diagnóstico incorreto e levanta a possibilidade de reações de conversão, simulação ou a chamada síndrome não neurogênica do desfiladeiro torácico (uma entidade controversa e contestada).

PLEXOPATIA LOMBOSSACRA

Um distúrbio similar à plexopatia braquial idiopática afeta, ocasionalmente, o plexo lombossacro. Como notado previamente na plexopatia braquial, a plexopatia lombossacra também pode ser causada por neoplasias (cânceres colorretais ou ginecológicos, sarcomas ou linfomas) ou irradiação. A plexopatia lombossacra materna *intrapartum* é uma causa in-



▲ **Figura 9-10** Plexo braquial. Os números entre parênteses referem-se à origem segmentar dos nervos apresentados. (Reproduzida de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

comum, mas importante, de desenvolvimento agudo de pé caído durante o trabalho de parto. Ela ocorre mais em mulheres de baixa estatura e está relacionada à compressão do tronco lombossacro pela cabeça fetal na borda pélvica. A maioria das pacientes se recupera completamente em seis meses.

DISTÚRBIOS DE NERVOS PERIFÉRICOS

O termo **neuropatia periférica** designa um distúrbio de função de um ou mais nervos periféricos. Vários tipos de neuropatia periférica podem ser distinguidos pela extensão do envolvimento.

Dependendo da causa subjacente, pode haver envolvimento seletivo de fibras motoras, sensitivas e autonômicas ou envolvimento mais difuso de todas as fibras no nervo periférico.

O déficit clínico em geral é do tipo misto, e sintomas e sinais sensoriais frequentemente são a característica mais evidente de envolvimento de nervo periférico. Uma discussão mais aprofundada destes distúrbios e de seu tratamento é, portanto, adiada para o Capítulo 10, exceto naquelas instâncias nas quais a apresentação em geral ocorre com déficits motores agudos. Por razões de conveniência, no entanto, o suprimento pela raiz e pelo nervo periférico dos principais músculos do membro é apresentado nas Tabelas 9-5 e 9-6. A referência para as tabelas deve facilitar a avaliação de pacientes com fraqueza focal do tipo neurônio motor inferior.

POLINEUROPATIA

Na polineuropatia, como existe um envolvimento simétrico e simultâneo de vários nervos, os déficits resultantes de nervos individuais não podem ser reconhecidos clinicamente. As polineuropatias são discutidas no Capítulo 10, mas aqui é feita uma menção breve daquelas neuropatias nas quais os pacientes apresentam-se com uma fraqueza aguda.

POLIRRADICULONEUROPATIA INFLAMATÓRIA AGUDA (SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ)

Este distúrbio costuma se apresentar com fraqueza, que frequentemente é simétrica e muitas vezes começa nas pernas. A velocidade e a extensão da progressão variam, mas em casos graves existe uma fraqueza acentuada de todos os membros, além de fraqueza facial bilateral. Também podem existir queixas sensoriais subjetivas, embora os distúrbios sensoriais objetivos em geral sejam menos evidentes que os déficits motores. O envolvimento autônomo é comum e pode levar a um resultado fatal, com pneumonia aspirativa ou comprometimento respiratório decorrente da fraqueza. Mais detalhes sobre este distúrbio são apresentados no Capítulo 10.

POLINEUROPATIA DE DOENÇA CRÍTICA

Pacientes com sepse e falência de múltiplos órgãos podem desenvolver uma polineuropatia que, frequentemente, chama a atenção quando uma dificuldade inesperada é percebida durante a retirada gradual de um ventilador mecânico do paciente. Em casos mais avançados, atrofia e fraqueza nas extremidades estão presentes, e os reflexos tendinosos estão ausentes. As anormalidades sensoriais são ofuscadas pelo déficit motor.

Estudos eletrofisiológicos são úteis na distinção deste distúrbio da síndrome de Guillain-Barré, ao revelarem uma neuropatia axonal. A patogênese subjacente é obscura, mas a polineuropatia pode estar relacionada, em parte, ao uso de agentes bloqueadores neuromusculares ou corticosteroides. O tratamento é de apoio, com o resultado em longo prazo, sendo bom em pacientes que se recuperam da doença crítica subjacente.

POLINEURITE DIFTÉRICA

A infecção por *Corynebacterium diphtheriae* pode ocorrer no trato respiratório superior ou por infecção de uma ferida cutânea, e a neuropatia resulta de uma neurotoxina que é liberada pelo microrganismo. A **toxina da difteria** mata células pela inativação do fator eucariótico de elongação 2, bloqueando assim a síntese de proteínas.

A fraqueza no palato pode se desenvolver 2 a 3 semanas após a infecção da garganta, e a difteria cutânea pode ser seguida de fraqueza focal nos músculos vizinhos após um intervalo semelhante. Comprometimento das respostas pupilares à acomodação pode ocorrer cerca de 4 a 5 semanas após a infecção, e uma polineuropatia sensorimotora generalizada pode ocorrer após 1 a 3 meses. A polineuropatia pode seguir um curso bifásico, com posterior deterioração ocorrendo 5 a 6 semanas após o início. A fraqueza pode ser assimétrica e, frequentemente, é mais acentuada proximalmente. Os reflexos tendinosos podem estar deprimidos ou abolidos. Paralisia respiratória ocorre em casos graves. A recuperação em geral ocorre nos 2 a 3 meses seguintes, mas pode levar mais tempo em casos graves.

Em pacientes com polineurite diftérica, a concentração de proteínas no LCS costuma estar aumentada, podendo haver uma leve pleocitose. Estudos eletrofisiológicos mostram uma redução na velocidade de condução nervosa, mas isso frequentemente não se manifesta até que o paciente comece a melhorar clinicamente. O tratamento consiste em administração precoce de antitoxina diftérica equina, sem esperar pelos resultados da cultura bacteriana, desde que o paciente não seja hipersensível ao soro de cavalos. Um ciclo de duas semanas de penicilina ou eritromicina em geral erradica a infecção, mas não altera a incidência de complicações graves. Em pacientes com fraqueza acentuada, são necessárias medidas de apoio, incluindo assistência ventilatória.

ENVENENAMENTO PARALÍTICO POR MARISCO

Mexilhões e moluscos encontrados nas costas Leste e Oeste dos EUA podem ser perigosos para consumo, em especial nos meses de verão. Eles se alimentam de

variedades venenosas de plâncton e passam a conter **saxitoxina**, que bloqueia os canais de sódio e, portanto, bloqueia os potenciais de ação nos nervos motores, nos nervos periféricos e no músculo. Uma neuropatia periférica aguda, rapidamente progressiva, com sintomas sensoriais e uma paralisia rapidamente ascendente, inicia 30 minutos após o consumo de mariscos contaminados, podendo levar a parada respiratória e óbito. Não existe antitoxina disponível, mas, com os cuidados de suporte adequados (incluindo ventilação mecânica, se necessário), os pacientes se recuperam completamente. Um laxante ou um enema podem ajudar a eliminar a toxina não absorvida.

PORFIRIA

Uma polineuropatia aguda pode ocorrer com a porfiria hepática hereditária. Os ataques podem ser precipitados por fármacos (p. ex., barbitúricos, estrogênios, sulfonamidas, griseofulvina, fenitoína e succinamidas), que podem induzir a enzima ácido δ-aminolevulínico-sintetase, ou por infecção, um período de jejum ou, ocasionalmente, menstruação e gestação.

Dor abdominal tipo cólica – algumas vezes percebida também nas costas ou nas coxas – frequentemente, precede o envolvimento neurológico, mas também pode haver ansiedade, agitação, confusão aguda ou *delirium* e convulsões. Fraqueza é a principal manifestação neurológica, sendo decorrente de uma polineuropatia predominantemente motora, que causa um distúrbio simétrico algumas vezes mais pronunciado proximalmente. Ela pode começar nos membros superiores e progredir para um envolvimento dos membros inferiores ou do tronco. A progressão ocorre com uma taxa variável e pode levar à quadriparesia flácida completa, com paralisia respiratória durante alguns dias. Uma perda sensorial também ocorre, mas é menos evidente e extensa; a dor muscular algumas vezes é proeminente. Os reflexos tendinosos podem estar deprimidos ou abolidos. Ataques agudos podem ser acompanhados de febre, sudorese excessiva, taquicardia persistente, hipertensão, hiponatremia (atribuída à secreção inapropriada de hormônio antidiurético) e leucocitose periférica; os pacientes podem ficar desidratados.

O LCS mostra um leve aumento na concentração de proteínas e pleocitose leve. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de níveis aumentados de porfobilinogênio e ácido δ-aminolevulínico na urina ou deficiência da porfobilinogênio-deaminase nas hemácias (**porfiria aguda intermitente**) ou da coproporfinogênio-oxidase nos linfócitos (**coproporfiria hereditária**).

O tratamento consiste em dextrose intravenosa, para suprimir a via biossintética heme, e propanolol, para controlar a taquicardia e a hipertensão. Hematina (4 mg/kg por infusão intravenosa durante 15 minutos, uma vez ao dia) também é eficaz para melhorar o estado clínico. O melhor índice de progresso é a frequência cardíaca. Os sintomas abdominais e mentais (mas não a neuropatia) podem ser melhorados com clorpromazina ou outra fenotiazina. Para o alívio da dor, podem ser necessários opioides. Pacientes com comprometimento da função respiratória, depressão do nível de consciência ou convulsões devem ser seguidos na Unidade de Tratamento Intensivo. A insuficiência respiratória pode requerer traqueostomia e ventilação mecânica. A recuperação da paralisia é gradual e pode não ser completa.

Qualquer fator precipitante deve ser removido, por exemplo, medicações precipitantes devem ser suspensas, infecções devem ser tratadas, e uma dieta inadequada deve ser corrigida. A prevenção de ataques agudos futuros, evitando precipitantes conhecidos, é importante. A identificação da mutação genética responsável em um paciente afetado permite o rastreamento genético de outros membros familiares, para prevenir ataques agudos em indivíduos com doença oculta. Genes diferentes foram implicados em porfirias diferentes: na porfiria aguda intermitente, a mutação responsável é o gene porfobilinogênio-deaminase (PBGD).

ENVENENAMENTO AGUDO POR ARSÊNICO OU TÁLIO

Envenenamento agudo por arsênico ou tálio pode produzir uma polineuropatia sensorimotora de evolução rápida, frequentemente, com um distúrbio gastrintestinal acompanhante ou precedente e com dor abdominal em cólica. O arsênico também pode causar erupção cutânea, com aumento da pigmentação cutânea e esfoliação acentuada, junto com a presença de linhas de Mees (linhas brancas transversais) nas unhas em casos de longa duração. O tálio pode produzir erupção escamosa, normalmente dolorosa, e perda de cabelos. Os sintomas sensoriais, frequentemente dolorosos, em geral são as primeiras manifestações da polineuropatia; essas manifestações são seguidas de comprometimento motor simétrico, que costuma ser mais acentuado distal do que proximalmente, ocorrendo mais nas pernas que nos braços.

A proteína no LCS pode estar aumentada, com pouca ou nenhuma alteração no conteúdo celular, e os achados eletrofisiológicos algumas vezes lembram aqueles da síndrome de Guillain-Barré, em especial na fase aguda do distúrbio. O diagnóstico de toxicidade por arsênico é melhor estabelecido pela determinação do conteúdo de arsênico do cabelo protegido de contaminação externa (p. ex., pelos da região púbica). A urina também contém arsênico na fase aguda. O diagnóstico do envenenamento por tálio é feito quando se

encontra tálio nos tecidos ou nos líquidos corporais, especialmente na urina. O grau de recuperação neurológica depende da gravidade da intoxicação. Agentes quelantes têm valor incerto.

POLINEUROPATIA POR ORGANOFOSFORADOS

Compostos organofosforados são amplamente usados como inseticidas, sendo também os princípios ativos dos gases empregados em guerras químicas. Estes compostos têm vários efeitos tóxicos agudos, particularmente manifestações de crises colinérgicas causadas pela inibição da acetilcolinesterase. Alguns organofosforados, no entanto, também induzem uma polineuropatia retardada, que em geral começa cerca de 1 a 3 semanas após a exposição aguda.

Dores musculares do tipo cãibras nas pernas, geralmente, são o sintoma inicial da neuropatia, algumas vezes seguidas de dormência distal e parestesias. Então, instala-se uma fraqueza progressiva nas pernas, em conjunto com diminuição dos reflexos tendinosos. Déficits semelhantes podem se desenvolver nos membros superiores após vários dias. Distúrbios sensoriais também se desenvolvem em alguns casos, inicialmente nas pernas e, então, nos braços, mas costumam ser leves ou discretos.

O exame mostra uma polineuropatia predominantemente motora, distal, simétrica, com atrofia e fraqueza flácida nos músculos distais das pernas. Em alguns pacientes, o envolvimento pode ser grave o suficiente para causar quadriplegia, enquanto em outros a fraqueza é muito mais leve. Sinais piramidais leves também podem estar presentes. Evidências objetivas de perda sensorial geralmente são poucas.

O efeito agudo do envenenamento por organofosforados pode ser evitado pelo uso de máscaras e roupas protetoras. O tratamento após a exposição inclui descontaminação da pele, com água sanitária ou água e sabão, e administração de atropina, 2 a 6 mg a cada cinco minutos, e pralidoxima, 1 g de hora em hora durante três horas, ambas administradas por via intramuscular ou intravenosa. A atropina bloqueia os receptores colinérgicos muscarínicos, e a pralidoxima se liga e reativa a acetilcolinesterase. Não existe tratamento para a neuropatia, a não ser os cuidados de apoio. A recuperação da função nervosa periférica pode ocorrer com o tempo, mas os déficits centrais em geral são permanentes e podem determinar a extensão da recuperação funcional final.

MONONEUROPATIA MÚLTIPLA

Este termo significa que existe um envolvimento de vários nervos, mas de uma forma assimétrica e em momentos diferentes, de modo que nervos individuais envolvidos geralmente podem ser identificados, até que o distúrbio atinja um estágio avançado. O comentário aqui será restrito a dois distúrbios caracterizados pelo envolvimento motor na ausência de sinais e sintomas sensoriais.

TOXICIDADE POR CHUMBO

A toxicidade por chumbo é comum entre pessoas envolvidas na manufatura ou no reparo de acumuladores ou outros produtos contendo chumbo, na fundição de chumbo ou de minérios que contêm chumbo, e na indústria de demolição de navios. Também pode ocorrer em pessoas que utilizam tintas contendo chumbo ou naquelas que ingerem álcool contaminado. O chumbo inorgânico pode produzir disfunção do sistema nervoso central e periférico. Em crianças, que podem desenvolver toxicidade pela ingestão de tintas secas contendo chumbo descascadas de prédios ou móveis antigos, a principal característica neurológica é a encefalopatia aguda.

A neuropatia periférica é predominantemente motora, sendo nos adultos mais grave nos braços que nas pernas. Ela costuma afetar os nervos radiais, embora outros nervos também possam estar afetados, levando a um distúrbio motor progressivamente assimétrico. A perda sensorial em geral é pouco evidente ou está ausente. Pode haver perda ou depressão dos reflexos tendinosos. As manifestações sistêmicas da toxicidade por chumbo incluem anemia, constipação, dor abdominal em cólica, descoloração das gengivas e neuropatia. A extensão na qual trabalhadores expostos desenvolverão graus menores de lesão nervosa periférica, como um resultado da toxicidade do chumbo, ainda não está clara. Da mesma forma, não existe consenso sobre a menor concentração de chumbo no sangue associada a lesões dos nervos periféricos.

A abordagem ideal para o tratamento é desconhecida, mas têm sido usadas injeções intravenosas ou intramusculares de edetato sódico de cálcio (EDTA) e penicilamina por via oral, assim como dimercaprol (BAL).

NEUROPATIA MOTORA MULTIFOCAL

Este distúrbio é caracterizado por atrofia e fraqueza progressiva assimétrica, evidência eletrofisiológica de desmielinização motora multifocal, com bloqueio parcial da condução motora, mas com respostas sensoriais normais, e presença de anticorpos antiglicolipídeo (geralmente IgM anti-GM1) no soro de muitos pacientes. Câibras e fasciculações ocorrem algumas vezes e podem levar a um diagnóstico errôneo de doença do neurônio motor, enquanto não são realizados estudos eletrofisiológicos. Não existe perda sensorial ou evidência de envolvimento de neurônio motor superior. O distúrbio tem início insidioso e

evolução crônica, mas foram descritas variantes com um início mais agudo. Para que um diagnóstico possa ser feito com segurança, o déficit motor deve ser localizado na distribuição de dois ou mais nervos citados e relacionado com bloqueio de condução que não se encontra em locais comuns de encarceramento. Foi descrita uma variante com envolvimento de um único nervo (neuropatia motora monofocal). O bloqueio de condução é a principal consequência da desmielinização, mas alterações da excitabilidade axonal também contribuem com a insuficiência de condução. O tratamento com prednisona e plasmaférese tem sido desapontador, mas os pacientes podem melhorar após um tratamento com ciclofosfamida (1 mg/m^2 por via intravenosa, uma vez ao mês, durante seis meses) ou em resposta à imunoglobulina humana (2 g/kg por via intravenosa, administrados durante 3 a 5 dias). A melhora algumas vezes está associada com uma redução nos níveis de anticorpos anti-GM1.

MONONEUROPATIA SIMPLES

Na mononeuropatia simples existe o envolvimento de um único nervo periférico. A maioria das neuropatias comuns implica em envolvimento motor e sensorial (como discutido no Capítulo 10). Assim, somente a paralisia de Bell, que leva primariamente a um déficit motor, é discutida aqui.

PARALISIA DE BELL

A fraqueza facial do neurônio motor inferior, causada pelo envolvimento idiopático do nervo facial (VII) fora do sistema nervoso central, sem evidência de uma maior disseminação da doença neurológica, foi denominada paralisia de Bell. A causa não está clara, mas o distúrbio ocorre mais comumente em mulheres grávidas e diabéticas. Evidências crescentes sugerem que uma reativação do vírus herpes simples tipo 1, ou de uma infecção com vírus varicela-zóster no gânglio geniculado, pode lesionar o nervo facial, sendo responsável pela paralisia de Bell pelo menos em alguns pacientes.

A fraqueza facial frequentemente é precedida ou acompanhada por dor na região da orelha. Essa fraqueza costuma se instalar de modo abrupto, podendo progredir durante várias horas ou mesmo em um dia. Dependendo do local da lesão, pode haver comprometimento associado do paladar, lacrimejamento ou hiperacusia. Também pode existir paralisia de todos os músculos supridos pelo nervo afetado (**paralisia completa**) ou fraqueza variável em diferentes músculos (**paralisia incompleta**). O exame clínico não revela anormalidades além do território do nervo facial.

A maioria dos pacientes se recupera completamente sem tratamento, mas isso pode demorar vários dias em alguns casos, podendo demorar vários meses em outros. Um mau prognóstico para a recuperação completa é sugerido por dor grave ao início do quadro e paralisia completa quando o paciente é avaliado pela primeira vez. Mesmo quando a recuperação é incompleta, uma desfiguração permanente ou outra complicação afeta somente cerca de 10% dos pacientes.

Não existe evidência convincente de que o tratamento com aciclovir ou outros agentes antivirais confira algum benefício. O tratamento com corticosteroides (prednisona, 60 ou 80 mg/dia por via oral durante três dias, com redução da dose durante os próximos sete dias), iniciando cinco dias após o início da paralisia, aumenta a proporção de pacientes que se recuperam completamente, aumentando de modo significativo as *chances* de recuperação completa aos 3 e 9 meses. Procedimentos cirúrgicos para descomprimir o nervo facial geralmente não trazem benefícios. Se o fechamento ocular for impossível, o olho deve ser protegido com gotas lubrificantes e um tapa-olho.

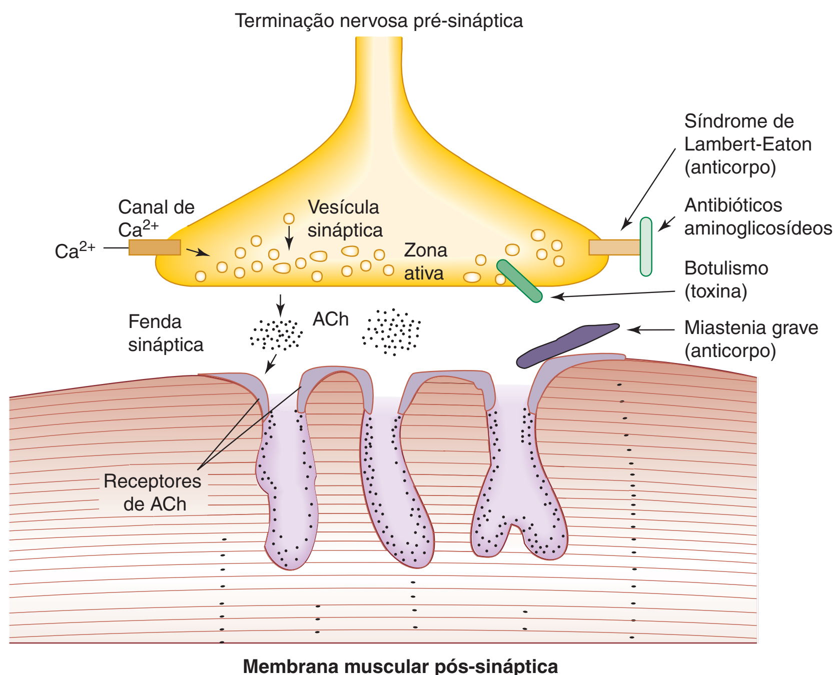
Outras condições que podem produzir paralisia facial, que incluem tumores: infecção por herpes-zóster do gânglio geniculado (síndrome de Ramsey Hunt), doença de Lyme, Aids, sarcoidose ou outro processo inflamatório envolvendo o espaço subaracnoide, como meningite infecciosa ou neoplásica. Paralisias faciais que são bilaterais ou associadas a outra neuropatia craniana devem ser submetidas a punção lombar e RM em busca de uma causa subjacente.

DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

MIASTENIA GRAVE

PATOGÊNESE

A miastenia grave é causada por um bloqueio variável da transmissão neuromuscular, relacionado com uma diminuição imunomediada do número de receptores nicotínicos de acetilcolina funcionantes (**Figura 9-11**). Em cerca de 80% dos casos, estão **presentes anticorpos contra o receptor nicotínico de acetilcolina no músculo esquelético**, levando à perda da função receptora. Em pacientes soronegativos, para esses anticorpos, é provável que a doença também seja mediada imunologicamente; muitos desses pacientes apresentam anticorpos contra o **receptor tirosina-quinase músculo-específico** (MuSK), que está envolvido na aglomeração dos receptores de acetilcolina durante o desenvolvimento e também está expresso em junções neuromusculares maduras. Um distúrbio similar pode ocorrer em pacientes recebendo penicilamina para o tratamento da artrite reumatoide; esse distúrbio costuma regredir quando o fármaco é suspenso.



▲ **Figura 9-11** Locais de envolvimento nos distúrbios da transmissão neuromuscular. **À esquerda**: a transmissão normal envolve influxo de cálcio (Ca) induzido por despolarização pelos canais voltagem-dependentes. Isto estimula a liberação de acetilcolina (ACh) das vesículas sinápticas na zona ativa e dentro da fenda sináptica. A ACh se liga aos receptores de ACh e despolariza a membrana muscular pós-sináptica. **À direita**: distúrbios da transmissão neuromuscular resultam de bloqueio de canais de Ca (síndrome de Lambert-Eaton ou antibióticos aminoglicosídeos), comprometimento da liberação de ACh mediada pelo cálcio (toxina botulínica), ou internalização e degradação de receptores ACh induzida por anticorpos (miastenia grave).

ACHADOS CLÍNICOS

Miastenia grave pode ocorrer em qualquer idade e, algumas vezes, está associada ao tumor do timo, tireotoxicose, artrite reumatoide ou lúpus eritematoso disseminado. Mais comum em mulheres que em homens, essa condição caracteriza-se por **fraqueza flutuante** e **fadiga fácil** nos músculos voluntários; a atividade muscular não consegue ser mantida, e movimentos inicialmente fortes se tornam fracos rapidamente. Existe uma predileção pelos músculos oculares externos e por outros músculos cranianos, incluindo os músculos mastigatórios, faciais, faríngeos e laríngeos. A musculatura respiratória e dos membros também pode estar afetada.

História

Embora o início da doença costume ser insidioso, o distúrbio algumas vezes é desmascarado por uma infecção concorrente, que leva à exacerbação dos sintomas. Exacerbações também podem ocorrer na gestação ou antes do período menstrual. Os sintomas podem ser piorados por quinina, quinidina, procainamida, propanolol, fenitoína, lítio, tetraciclina e antibióticos aminoglicosídeos que, portanto, devem ser evitados nesses pacientes.

A miastenia segue uma evolução lenta e progressiva. Os pacientes apresentam ptose, diplopia, dificuldade na mastigação ou deglutição, fala anasalada, dificuldades respiratórias ou fraqueza nos membros (**Tabela 9-13**). Esses sintomas costumam apresentar oscilações de intensidade durante o dia, e esta variação diurna algumas vezes é sobreposta com recaídas espontâneas de prazos mais longos e remissões que podem durar semanas.

Exame

O exame clínico confirma a fraqueza e a fadiga fácil nos músculos afetados. A fraqueza não está confinada à distribuição de qualquer nervo, raiz nervosa ou nível do sistema nervoso central isolado. Em mais de 90% dos casos, os **músculos extraoculares** estão envolvidos, frequentemente levando a paralisias oculares e ptoses assimétricas. As respostas pupilares não estão afetadas. A característica do distúrbio é que a atividade mantida dos músculos afetados

Tabela 9-13 Sintomas de apresentação na miastenia grave

Sintoma	Porcentagem de pacientes
Diplopia	41
Ptose	25
Disartria	16
Fraqueza de extremidade inferior	13
Fraqueza generalizada	11
Disfagia	10
Fraqueza de extremidade superior	7
Fraqueza mastigatória	7

(Adaptada de Herrmann C Jr. Myasthenia gravis – current concepts. *West J Med.* 1985;142:797-809.)

leva a uma fraqueza temporariamente aumentada. Assim, um olhar para cima mantido durante dois minutos pode levar a um aumento da ptose, sendo que a força dos músculos envolvidos melhora depois de um breve descanso. Nos casos avançados, pode haver um grau leve de atrofia dos músculos afetados. A sensibilidade é normal e geralmente não há alterações dos reflexos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de miastenia grave pode ser confirmado pela melhora que se segue à administração de fármacos anticolinesterásicos; a força dos músculos afetados é influenciada por uma dose que não é eficaz em músculos normais e tem um efeito leve (quando muito) sobre músculos com fraqueza decorrente de outras causas.

O teste farmacológico mais comumente usado é o **teste com edrofônio** (**Tensilon**). O edrofônio é administrado por via intravenosa em uma dose de 10 mg (1 mL), dos quais 2 mg são administrados inicialmente como uma dose de teste e os 8 mg remanescentes são administrados cerca de 30 segundos mais tarde, caso a dose de teste seja bem tolerada. Em pacientes miastênicos, existe uma melhora evidente na força de músculos enfraquecidos, que dura cerca de cinco minutos. Alternativamente, pode ser administrada **neostigmina** por via intramuscular, com uma resposta que dura cerca de duas horas. Sulfato de atropina (0,6 mg por via intravenosa) deve estar disponível para atuar contra os efeitos colaterais colinérgicos muscarínicos caracterizados por aumento da salivação, diarreia e náusea. A atropina não afeta a função colinérgica nicotínica na junção neuromuscular. A neostigmina de ação mais prolongada reduz a incidência de avaliações falso-negativas.

INVESTIGAÇÕES

Raios X simples do tórax e TC do tórax, com ou sem contraste, podem revelar um timoma coexistente. Exames normais não excluem essa possibilidade. Um comprometimento da transmissão neuromuscular pode ser detectado eletrofisiologicamente por uma **resposta decremental** do músculo à estimulação supramáxima repetitiva (a 2 ou 3 Hz) de seu nervo motor, mas achados normais não excluem o diagnóstico. A eletromiografia de fibra isolada mostra um aumento de variação do intervalo entre dois potenciais de ação de fibra muscular da mesma unidade motora, em músculos clinicamente fracos. A medida dos níveis séricos de anticorpos de receptor de acetilcolina normalmente é útil, pois valores aumentados são encontrados em 80 a 90% dos pacientes com miastenia grave generalizada.

TRATAMENTO

Medicamentos (citados anteriormente) que prejudicam a transmissão neuromuscular devem ser evitados. As abordagens de tratamento a seguir são recomendadas.

Fármacos anticolinesterásicos

O tratamento com esses fármacos proporciona benefícios sintomáticos sem influenciar a evolução da doença subjacente. A base do tratamento é a **piridostigmina**, em doses determinadas individualmente, mas que costumam situar-se entre 30 e 180 mg (média de 60 mg), quatro vezes ao dia. O fármaco mais antigo, neostigmina, ainda pode ser usado, em casos raros, por administração parenteral. Doses pequenas de atropina podem atenuar os efeitos colaterais como a hipermotilidade intestinal ou a salivação excessiva. A medicação excessiva pode levar a um aumento da fraqueza que, ao contrário da fraqueza miastênica, não é afetada pelo edrofônio intravenoso. Esta **crise colinérgica** pode ser acompanhada de palidez, sudorese, náusea, vômitos, salivação, dor abdominal em cólica e miose.

Timectomia

A timectomia deve ser realizada em pacientes com menos de 60 anos, podendo ser considerada nos pacientes mais velhos, com fraqueza não restrita aos músculos extraoculares. Embora a timectomia em geral leve a benefícios sintomáticos ou remissão, o mecanismo pelo qual este benefício é conferido ainda não é claro, e seu efeito benéfico pode não ser evidente imediatamente.

Corticosteroides

Corticosteroides estão indicados para pacientes que respondem pouco a fármacos anticolinesterásicos e

que já tenham sido submetidos à timectomia. O tratamento é iniciado com o paciente internado, uma vez que a fraqueza pode ser inicialmente exacerbada. Uma dose inicial alta de prednisona (60 a 100 mg/dia por via oral) pode ser reduzida de modo gradual até um nível de manutenção relativamente baixo (5 a 15 mg/dia) assim que a melhora se instala. Um tratamento em dias alternados é útil para a redução da incidência de efeitos colaterais, que são descritos (como achados clínicos) na seção sobre hiperadrenalismo (síndrome de Cushing), no Capítulo 4.

Azatioprina

Este fármaco pode ser usado em pacientes com doença grave ou progressiva, a despeito de timectomia e tratamento com anticolinesterásicos e corticosteroides. O fármaco também pode ser administrado em vez de corticosteroides em alta dosagem para pacientes que não se beneficiam do tratamento em doses baixas. A dose usual é de 2 a 3 mg/kg/dia, aumentados a partir de uma dose baixa inicial.

Plasmaférese

A plasmaférese pode ser usada para a obtenção de melhora temporária em pacientes que pioram rapidamente, ou durante a crise miastênica, e em certas circunstâncias especiais, como antes de uma cirurgia que pode levar a um comprometimento pós-operatório.

Imunoglobulinas intravenosas

As imunoglobulinas intravenosas também têm sido usadas para conferir um benefício temporário em circunstâncias similares àquelas nas quais se usa a plasmaférese.

Micofenolato de mofetila

Este agente inibe seletivamente a proliferação de linfócitos T e B e tem sido usado como imunossupressor com efeitos colaterais somente modestos, incluindo diarreia, náusea, dor abdominal, febre, leucopenia e edema. Diversos estudos indicam que muitos pacientes com miastenia grave melhoram ou são capazes de reduzir sua ingestão de esteroides em resposta a essa medicação (uso fora das indicações da bula; 1 g por via oral, duas vezes ao dia), mas em geral somente após alguns meses de uso.

PROGNÓSTICO

O tratamento com fármacos é bem-sucedido na maioria dos pacientes. A doença pode ter um desfecho fatal decorrente de complicações respiratórias, como pneumonia aspirativa.

SÍNDROME MIASTÊNICA (SÍNDROME DE LAMBERT-EATON)

PATOGÊNESE

Este distúrbio tem uma associação bem reconhecida com uma neoplasia subjacente e, ocasionalmente, pode estar associado com doenças autoimunes como a anemia perniciosa; eventualmente, não se encontra uma causa. No distúrbio paraneoplásico, os anticorpos dirigidos contra os antígenos tumorais reagem de forma cruzada com os canais de cálcio voltagem-dependentes, envolvidos na liberação de acetilcolina, levando a um distúrbio **pré-sináptico** da transmissão neuromuscular (Figura 9-11).

ACHADOS CLÍNICOS

Clinicamente, existe fraqueza, em especial nos músculos proximais dos membros. Ao contrário da miastenia grave, no entanto, os músculos extraoculares estão caracteristicamente poupados, e a força aumenta de modo progressivo quando uma contração é mantida. Distúrbios autonômicos, como boca seca, constipação e impotência, também podem ocorrer.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado eletrofisiologicamente pela **resposta incremental** à estimulação nervosa repetitiva. Existe um aumento acentuado no tamanho da resposta muscular à estimulação de seu nervo periférico a taxas elevadas – mesmo nos músculos que clinicamente não estão enfraquecidos. A presença de **autoanticorpos dos canais de cálcio voltagem-dependentes do subtipo P/Q**, encontrados na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular, é altamente sensível e específica da síndrome de Lambert-Eaton de qualquer etiologia.

TRATAMENTO

O tratamento com imunossupressores (corticoides e azatioprina como descrito anteriormente para a miastenia grave), plasmaférese ou o tratamento com imunoglobulina intravenosa pode levar à melhora. Cloridrato de guanidina (25 a 50 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses divididas), algumas vezes, é útil em pacientes seriamente comprometidos, mas os efeitos adversos do fármaco incluem supressão da medula óssea e insuficiência renal. A resposta ao tratamento com fármacos anticolinesterásicos, como piridostigmina ou neostigmina, isolados ou em combinação com a guanidina, é variável e costuma ser desapontador. A3,4-diaminopiridina (amifampridina), um antagonista do canal de potássio que melhora a liberação

de acetilcolina na junção neuromuscular (usada em doses de até 25 mg por via oral, quatro vezes ao dia) pode melhorar a fraqueza e a disfunção autonômica; parestesia é um efeito colateral comum, e convulsões também podem ocorrer. A doença melhora com o tratamento da condição subjacente, que frequentemente é um câncer pulmonar de células pequenas.

BOTULISMO

PATOGÊNESE

A toxina do *Clostridium botulinum* pode causar paralisia neuromuscular. Ela atua impedindo a liberação de acetilcolina em junções neuromusculares e sinapses autonômicas (Figura 9-11). O botulismo ocorre mais comumente após a ingestão de alimentos em conservas caseiras contaminados com a toxina; raramente ocorre a partir de feridas infectadas. Quanto mais curto o período de latência entre a ingestão da toxina e o início dos sintomas, maior a dose da toxina e maior o risco de envolvimento subsequente do sistema nervoso central.

ACHADOS CLÍNICOS

Uma fraqueza fulminante inicia 12 a 72 horas após a ingestão da toxina e se manifesta caracteristicamente por diplopia, ptose, fraqueza facial, disfagia, fala anasalada e, então, dificuldade respiratória; a fraqueza nos membros costuma se instalar mais tardiamente. Além do déficit motor, visão borrada é característica, as pupilas ficam dilatadas e não reativas, e pode ocorrer secura da boca, íleo paralítico e hipotensão postural. Não existe déficit sensorial, e os reflexos tendinosos geralmente estão normais, a não ser que os músculos envolvidos sejam muito fracos. Os sintomas podem progredir por vários dias, após seu início.

Em lactentes, uma infecção entérica, com produção local de toxinas, leva a um quadro clínico diferente, com hipotensão, constipação, fraqueza progressiva e sucção deficiente. Esta é a forma de botulismo atualmente mais comum nos EUA.

INVESTIGAÇÕES

Quando há suspeita diagnóstica, as autoridades sanitárias locais devem ser notificadas, e amostras do soro do paciente e do alimento contaminado (quando possível) devem ser encaminhadas para serem avaliadas quanto à presença da toxina. Os tipos mais comuns de toxina encontrados clinicamente são A, B e E. Estudos eletrofisiológicos podem ajudar a confirmar o diagnóstico, quando a resposta evocada muscular tende a aumentar em tamanho progressivamente com a estimulação repetitiva dos nervos motores com frequências rápidas.

TRATAMENTO

Os pacientes devem ser internados, pois a insuficiência respiratória pode se desenvolver rapidamente, necessitando de assistência respiratória. O tratamento com **antitoxina trivalente** (**ABE**) é iniciado assim que ficar estabelecido que o paciente não é alérgico ao soro de cavalo, mas o efeito sobre a evolução da doença não é claro.

No botulismo da ferida, o tratamento antibiótico costuma ser prescrito, mas seu benefício não está claro; penicilina G (3 milhões de unidades por via IV a cada quatro horas em adultos) ou metronidazol (500 mg por via IV a cada oito horas em pacientes alérgicos à penicilina) são os antibióticos normalmente prescritos, mas o regime de tratamento pode ser alterado, dependendo dos resultados da cultura da ferida.

Cloridrato de guanidina (25 a 50 mg/kg/dia em doses divididas), um fármaco que facilita a liberação de acetilcolina das terminações nervosas, algumas vezes é útil para melhorar a força muscular; fármacos anticolinesterásicos em geral não são de grande utilidade.

Em lactentes, a **imunoglobulina botulínica derivada de humanos** deve ser administrada por via intravenosa o mais cedo possível durante a evolução da doença. Cuidados de enfermagem e de apoio são importantes.

ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS

Doses altas de antibióticos como canamicina e gentamicina podem produzir uma síndrome clínica semelhante ao botulismo, pois a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas é inibida. Esse efeito pode estar relacionado ao bloqueio dos canais de cálcio (Figura 9-11). Os sintomas regridem rapidamente quando o fármaco responsável é eliminado do organismo. Nota-se que esses antibióticos são particularmente perigosos em pacientes com distúrbios preexistentes da transmissão neuromuscular e, portanto, devem ser evitados em pacientes com miastenia grave.

DISTÚRBIOS MIOPÁTICOS

DISTROFIAS MUSCULARES

As distrofias musculares são um grupo de distúrbios miopáticos hereditários, caracterizados por fraqueza muscular progressiva e atrofia. Elas são subdivididas de acordo com o modo de hereditariedade, a idade de início, a distribuição dos músculos envolvidos, a taxa de progressão e o resultado em longo prazo (**Tabela 9-14**). Um meio mais satisfatório de classificação pode ser com base em motivos genéticos. Certo número de genes tem sido associado com diferentes tipos de distrofias musculares (**Tabela 9-15**). Esses

Tabela 9-14 As distrofias musculares

Distúrbios	Hereditariedade	Início (anos)	Distribuição	Prognóstico	CK no soro	Notas
Distrofia de Duchenne	Recessiva ligada ao X	1 a 5	Pélvica, depois cintura escapular; mais tarde, músculos dos membros e respiratórios	Progressão rápida; óbito em cerca de 15 anos após o início	Acentuadamente elevada	Pseudo-hipertrofia dos músculos pode ocorrer em algum estágio; envolvimento cardíaco, deformidades esqueléticas e contraturas musculares podem ocorrer; comprometimento cognitivo é comum
Distrofia de Becker	Recessiva ligada ao X	5 a 25	Pélvica, depois cintura escapular	Progressão lenta; pode ter uma expectativa de vida de duração normal	Aumentada	Geralmente sem envolvimento cardíaco, deformidades esqueléticas ou contraturas
Distrofia de cinturas (Erb)	Autossômica recessiva ou dominante, ou esporádica	10 a 30	Pélvica ou cintura escapular inicialmente; com disseminação tardia para outros músculos	Gravidade e taxa de progressão variáveis; pode causar grave incapacidade na meia-idade	Aumento leve	Expressão clínica variável; pode ocorrer hipertrofia de panturrilhas; função intelectual é normal; envolvimento cardíaco é raro; foram descritos muitos subtipos
Distrofia fáscio-escápulo-umeral	Autossômica dominante	Qualquer idade	Face e cintura escapular inicialmente; mais tarde, cintura pélvica e pernas	Progressão lenta; incapacidade menor; geralmente expectativa de duração da vida normal	Frequentemente normal	Casos leves ou abortados são comuns; hipertrofia muscular, contraturas e deformidades são raras
Distrofia de Emery-Dreifuss	Recessiva ligada ao X ou autossômica dominante	5 a 10	Úmero-peroneal ou escápulo-peroneal	Variável	Aumentada	Expressão variável; contraturas, deformidades esqueléticas, miocardiopatia e defeitos de condução cardíaca são comuns; ausência de pseudo-hipertrofia
Miopatia distal	Autossômica dominante ou recessiva	40 a 60	Início distal nas extremidades; posteriormente, envolvimento proximal	Progressão lenta	Frequentemente normal	
Distrofia ocular	Autossômica dominante (pode ser recessiva)	Qualquer idade (geralmente 5 a 30)	Músculos extraoculares; pode ocorrer fraqueza leve na face, no pescoço e nos braços	Desconhecida	Frequentemente normal	
Distrofia oculofaríngea	Autossômica dominante	Qualquer idade	Como na forma ocular, mas com disfagia	Desconhecida	Frequentemente normal	
Distrofia paraespinal	Desconhecida	≥ 40	Músculos paravertebrais	Progressão variável	Levemente aumentada	Leva à dor nas costas e cifose acentuada
Miopatia congênita	Autossômica recessiva ou dominante	Lactentes ou na infância	Músculos proximais dos membros; em algumas formas, músculos extraoculares	Progressão lenta	Normal	Inclui miopatia nemalina, do core central, miotubular, centronuclear e mitocondrial; pode ser diagnosticada por biópsia muscular
Distrofia miotônica	Autossômica dominante	Qualquer idade (geralmente 20 a 40)	Músculos faciais e esternomastóideo	Gravidade e progressão variáveis	Normal ou levemente aumentada	Características associadas incluem miotonia, cataratas, atrofia gonadal, endocrinopatias, anormalidades cardíacas, alterações intelectuais; portadores assintomáticos do gene algumas vezes podem ser identificados por exame clínico, exame com lâmpada de fenda para anormalidades lenticulares ou eletromiografia

Tabela 9-15 Bases genéticas das distrofias musculares

Distrofias	Hereditariedade	Subtipo	Gene afetado
Duchenne	XLR	DMD	Distrofina (*DMD*)
Becker	XLR	BMD	Distrofina (*DMD*)
Das cinturas (Erb)	AD AR	LGMD1A LGMD1B LGMD1C LGMD2A LGMD2B LGMD2C LGMD2D LGMD2E LGMD2F LGMD2G LGMD2H LGMD2I LGMD2J LGMD2K LGMD2L LGMD2M LGMD2N	Miotilina (*TTID*) Lamina A/C (*LMNA*) Caveolina-3 (*CAV3*) Calpaína-3 (*CAPN3*) Disferlina (*DYSF*) γ-Sarcoglicano (*SGCG*) α-Sarcoglicano (*SGCA*) β-Sarcoglicano (*SGCB*) δ-Sarcoglicano (*SGCD*) Teletonina (*TCAP*) Proteína tripartite contendo motif 32 (*TRIM32*) Proteína relacionada à fucutina (*FKRP*) Titina (*TTN*) Proteína 0-manosiltransferase 1 (*POMT1*) Anoctamina 5 (*ANO5*) Fucutina (*FKTN*) Proteína 0-manosiltransferase 2 (*POMT2*)
Fáscio-escápulo-umeral	AD	FSHMD1A	Proteína 4 *double homeobox* (*DUX4*)
Emery-Dreifuss	AD AR XLR	EMD2 EMD4 EMD5 EMD7 EMD3 EMD1 EMD6	Lamina A(/C (*LMNA*) Proteína 1 sináptica do envelope nuclear (*SYNE1*) Proteína 2 sináptica do envelope nuclear (*SYNE2*) Proteína transmembrana 43 (*TMEM43*) Lamina A/C (*LMNA*) Emerina (*EMD*) Domínios *four-and-a-half LIM* 1 (*FHL1*)
Distal	AD AR	TMD MPD1 MMD1 NM MMD3	Titina (*TTN*) Miosina de cadeia pesada 7 (*MYH7*) Disferlina (*DYSF*) UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerase/N-acetilmanosamina--quinase (*GNE*) Anoctamina 5 (*ANO5*)
Oculofaríngea	AD	OPMD	Proteína de ligação poliadenilato, nuclear, 1 (*PABPN1*)
Distrofia congênita	AR AD	MDC1A UCMD – MDDGA4 MDDGA3 MDDGA1 MDDGA2 RSMD1 UCMD	Laminina α-2/Merosina (*LAMA2*) Colágeno tipo VI, subunidades α-1, 2 e 3 (*COL6A1,2,3*) Integrina α-7 (*ITGA7*) Fucutina (*FKTN*) Proteína O-manose β-1,2-N-acetilglucosaminiltransferase (*POMGNT1*) Proteína O-manosiltransferase 1 (*POMT1*) Proteína O-manosiltransferase 2 (*POMT2*) Selenoproteína N1 (*SEPN1*) Colágeno tipo VI, subunidades α-1, 2 e 3 (*COL6A1,2,3*)
Distrofia miotônica	AD	DM1 DM2	Distrofia miotônica proteína-quinase (*DMPK*) Proteína *zinc finger* 9 (*ZNF9*)

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; BMD, distrofia muscular de Becker (de *Becker muscular dystrophy*); DM, distrofia miotônica; DMD, distrofia muscular de Duchenne; EMD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss (de *Emery-Dreifuss muscular dystrophy*); FSHMD, distrofia muscular fáscio-escápulo-umeral (de *facioscapulohumeral muscular dystrophy*); LGMD, distrofia muscular do tipo cinturas (de *limb-girdle muscular dystrophy*); MDC, distrofia muscular congênita (de *congenital muscular dystrophy*); MDDG, distrofia muscular-distroglicanopatia (de *muscular dystrophy-dystroglycanopathy*); MMD, distrofia muscular de Miyoshi (de *Miyoshi muscular dystrophy*); MPD, miopatia distal; NM, miopatia de Nonaka (de *Nonaka myopathy*); OPMD, distrofia muscular oculofaríngea (de *oculopharyngeal muscular dystrophy*); RSMD, distrofia muscular da coluna rígida (de *rigid spine muscular dystrophy*); TMD, distrofia de músculo tibial (de *tibial muscular dystrophy*); UCMD, distrofia muscular congênita de Ullrich (de *Ullrich congenital muscular dystrophy*); XLR, recessiva ligada ao X (de *X-linked recessive*).

genes de músculos esqueléticos codificam proteínas de sarcolema (p. ex., sarcoglicanas), citoesqueléticas (p. ex., distrofina), citosólicas, de matriz extracelular e de membrana nuclear. Anormalidades dessas proteínas podem levar a uma maior suscetibilidade à necrose de fibras musculares, mas os mecanismos moleculares envolvidos ainda não estão claros. A heterogeneidade genética para o mesmo fenótipo levou à subdivisão dos principais distúrbios clínicos, mas a base para seus fenótipos clinicamente diferentes ainda é desconhecida.

Não existe tratamento específico para as distrofias musculares. É importante encorajar os pacientes a levar uma vida tão normal quanto possível. Deformidades e contraturas muitas vezes podem ser evitadas ou melhoradas por fisioterapia e procedimentos ortopédicos. Repouso prolongado no leito deve ser evitado, pois a inatividade frequentemente leva à piora da incapacidade.

DISTROFIA DE DUCHENNE

Esta forma mais comum de distrofia muscular é um distúrbio ligado ao X que afeta predominantemente o sexo masculino (Tabela 9-14). Os sintomas iniciam por volta dos cinco anos, e os pacientes estão gravemente incapacitados na adolescência, com óbito ocorrendo na terceira década de vida. Os sintomas precoces são andar na ponta dos dedos, marcha bamboleante e incapacidade de correr. A fraqueza é mais acentuada nas extremidades inferiores proximais. Na tentativa de ficar em pé a partir de uma posição supina, os pacientes precisam usar seus braços para literalmente "escalar seu próprio corpo" (**sinal de Gowers**). A **pseudo-hipertrofia** das panturrilhas, causada por infiltração gordurosa dos músculos, é comum. O coração é envolvido mais tarde, e o comprometimento cognitivo ocorre frequentemente. Os níveis séricos de CK são excepcionalmente elevados.

Não existe tratamento definitivo, mas a prednisona, 0,75 mg/kg/dia por via oral, pode melhorar a força muscular por até três anos. Os efeitos colaterais incluem ganho de peso, aparência cushingoide e hirsutismo; os efeitos da prednisona em longo prazo são incertos. O deflazacorte (0,9 mg/kg/dia), um análogo da prednisona, provavelmente seja tão eficaz quanto a prednisona, e tem menos efeitos colaterais. Mono-hidrato de creatina (5 a 10 g/dia) também pode ser benéfico.

O defeito genético responsável pela distrofia de Duchenne foi identificado (Tabela 9-15) e forma a base de um teste diagnóstico. O gene em questão está localizado no braço curto do cromossomo X e codifica para a proteína **distrofina**, que está ausente ou profundamente reduzida nos músculos de pacientes com o distúrbio. A ausência de distrofina nas regiões sinápticas dos neurônios cerebrais corticais pode contribuir com as alterações cognitivas de pacientes com distrofia de Duchenne. Até hoje, a terapia genética demonstrou não ser eficaz para o tratamento dessa distrofia muscular.

DISTROFIA DE BECKER

Esta distrofia também está ligada ao X e associada com um padrão de fraqueza similar ao observado na distrofia de Duchenne (Tabela 9-14). No entanto, sua idade média de início (11 anos) e a idade do óbito (42 anos) são mais tardias. O comprometimento cardíaco e cognitivo não ocorre, e os níveis de CK são menos elevados que na distrofia de Duchenne. Em contraste com a distrofia de Duchenne, os níveis de distrofina no músculo são normais na distrofia de Becker, mas a proteína está qualitativamente alterada. Não está claro se os esteroides desempenham algum papel no tratamento desta distrofinopatia.

DISTROFIA DAS CINTURAS

Anteriormente uma designação abrangente que, provavelmente, englobava uma variedade de distúrbios, incluindo casos não diagnosticados de outras distrofias, é (na forma clássica) herdada como uma distrofia autossômica recessiva (Tabelas 9-14 e 9-15). Pacientes com diferentes mutações genéticas podem ser indistinguíveis do ponto de vista clínico, e pacientes com a mesma mutação podem apresentar variação fenotípica acentuada, até na mesma família. O distúrbio começa, clinicamente, entre a infância tardia e a idade adulta precoce. Em contraste com as distrofias de Duchenne e Becker, os músculos da cintura escapular e pélvica são afetados de uma maneira praticamente igual. A pseudo-hipertrofia não é observada, e os níveis séricos de CK estão menos elevados.

DISTROFIA FÁSCIO-ESCÁPULO-UMERAL

Este é um distúrbio autossômico dominante que geralmente tem seu início na adolescência, sendo compatível com uma expectativa de vida normal (Tabela 9-14). O defeito genético envolve uma contração de sequências DNA repetidas no cromossomo 4, juntamente com polimorfismos de nucleotídeo isolado, que criam um local de poliadenilação para o gene homeobox, *DUX4* (Tabela 9-15). A contração produz uma estrutura de cromatina mais aberta, promovendo a transcrição de *DUX4*, enquanto a poliadenilação aumenta a estabilidade do *DUX4* transcrito. Como resultado, os níveis do transcrito estão aumentados, consistentes com um ganho tóxico da função proteica. A gravidade clínica dessa condição é altamente variá-

vel. A fraqueza normalmente está confinada à face, ao pescoço e à cintura escapular, mas pode ocorrer pé caído. Uma escápula alada é comum. O coração não está envolvido, e os níveis séricos de CK são normais ou levemente elevados.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Este distúrbio ocorre em uma forma recessiva ligada ao X e, mais raramente, em formas autossômicas dominantes e recessivas (Tabelas 9-14 e 9-15). O início clínico na infância é seguido por uma progressão lenta, com desenvolvimento de contraturas, fraqueza e atrofia (particularmente, dos músculos tríceps e bíceps nos braços e dos músculos perônio e tibial anterior nas pernas, com disseminação posterior para os músculos das cinturas), anormalidades da condução cardíaca e miocardiopatia. A CK no soro costuma estar levemente aumentada. A função cardíaca deve ser monitorada, e um marca-passo deve ser implantado, se necessário. A fisioterapia é importante para manter a mobilidade.

MIOPATIA DISTAL

A variedade autossômica dominante (Tabela 9-15) em geral se apresenta após os 40 anos, embora o início da doença possa ser mais precoce e os sintomas mais severos em homozigotos. Os músculos mais afetados são pequenos músculos das mãos e dos pés, extensores do punho e dorsiflexores do pé (Tabela 9-14). O padrão exato de envolvimento varia nos diferentes subtipos do distúrbio. A evolução é lentamente progressiva. Miopatias distais com hereditariedade autossômica recessiva ou ocorrendo esporadicamente também foram descritas e se apresentam com fraqueza progressiva nas pernas, em adolescentes ou adultos jovens. Variantes com início tardio também foram descritas; em uma delas, existe envolvimento seletivo das panturrilhas.

DISTROFIA OCULAR

Este geralmente é um distúrbio autossômico dominante, embora também possam ocorrer casos recessivos e esporádicos (Tabela 9-14). Alguns casos estão associados com deleções no DNA mitocondrial. O início costuma ocorrer antes dos 30 anos de idade. A ptose é a manifestação mais precoce, mas oftalmoplegia externa progressiva se desenvolve subsequentemente; fraqueza facial também é comum, podendo ocorrer envolvimento de músculos dos membros. A evolução é lentamente progressiva. A extensão na qual a distrofia ocular é distinta da distrofia oculofaríngea (ver próxima seção) ainda não está clara em muitos casos.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Esta distrofia, um distúrbio autossômico dominante (Tabela 9-15), é encontrada frequentemente em certas áreas geográficas, incluindo Quebec e o Sudoeste dos EUA. Essa condição, normalmente, começa entre a terceira e a quarta década de vida. Os achados incluem ptose, oftalmoplegia externa completa, disfagia, fraqueza facial e, frequentemente, fraqueza proximal nos membros (Tabela 9-14). A CK no soro está levemente elevada. A disfagia é particularmente incapacitante e pode requerer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

DISTROFIA PARAESPINAL

Fraqueza paraespinal progressiva pode se desenvolver após os 40 anos de idade em pacientes de ambos os sexos, alguns dos quais podem ter história familiar do distúrbio. Dor nas costas e uma cifose acentuada (***bent spine syndrome*** ou **camptocormia**) são características (Tabela 9-14). A CK no soro está levemente elevada. A TC mostra substituição gordurosa dos músculos paraespinais.

MIOPATIAS CONGÊNITAS

As miopatias congênitas são um grupo heterogêneo de distúrbios raros e relativamente não progressivos, que, em geral, começam na tenra idade ou infância, mas não se tornam clinicamente aparentes até a idade adulta. A maioria se caracteriza por fraqueza em músculos predominantemente proximais, hipotonia, hiporreflexia e CK normal no soro; muitas são hereditárias.

Miopatias congênitas são classificadas de acordo com as características histopatológicas ultraestruturais e são diagnosticadas por biópsia muscular. Elas incluem a miopatia **nemalina**, caracterizada por estruturas em bastão nas fibras musculares, que também são encontradas em alguns pacientes com miopatia relacionada à Aids (ver adiante); a doença do **core central**, que pode estar associada com hipertermia maligna como uma complicação da anestesia geral; a **miopatia miotubular** ou **centronuclear** e as miopatias **mitocondriais**, como a síndrome de Kearns-Sayre-Daroff, uma causa de oftalmoplegia externa progressiva (Capítulo 7). Não existe tratamento para qualquer um desses distúrbios.

MIOPATIAS MITOCONDRIAIS

As miopatias mitocondriais são um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios causados pela fosforilação oxidativa defeituosa e acompanhados de anormalidades mitocondriais estruturais na biópsia

de músculo esquelético. Sua assinatura morfológica é a "**fibra vermelha rasgada**", observada com a coloração de Gomori modificada, contendo acúmulos de mitocôndrias anormais. Desde a primeira mutação patogênica relatada de DNA mitocondrial humano, na década de 1980, foram descritas muitas outras mutações, incluindo mutações pontuais e deleções em grande escala.

Os pacientes podem se apresentar com a **síndrome de Kearns-Sayre-Daroff** (oftalmoplegia externa progressiva, degeneração pigmentar da retina e miocardiopatia), com fraqueza nos membros, que é exacerbada ou induzida pela atividade. Em outros pacientes, os sinais e sintomas são aqueles da disfunção neurológica central, podendo incluir epilepsia mioclônica (epilepsia mioclônica, síndrome da fibra vermelha rasgada [**MERRF**, de *myoclonic epilepsy, ragged red fiber*]) ou a combinação de miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (**MELAS**, de *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, strokelike episodes*). Essas diversas síndromes são causadas por anomalias separadas do DNA mitocondrial. As investigações podem incluir biópsia muscular, determinação do lactato no soro e no LCS e exames de imagem. O tratamento geralmente é de suporte.

O DNA mitocondrial depende de vários fatores codificados pelo DNA nuclear para seu funcionamento adequado. Mutações nos genes nucleares podem, portanto, afetar a função mitocondrial. Isto é exemplificado pelas mutações nos genes para timidina-fosforilase, que levam a um distúrbio autossômico recessivo denominado encefalomiopatia mitocondrial neurogastrintestinal (**MNGIE**, de *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*), manifestado por distúrbio da motilidade gastrintestinal e anormalidades de músculos esqueléticos.

DISTÚRBIOS MIOTÔNICOS

Na **miotonia**, uma anormalidade da membrana da fibra muscular (sarcolema) causa um retardo acentuado, antes que os músculos afetados possam relaxar após uma contração; isto leva a uma rigidez muscular aparente. Ao exame, frequentemente é possível demonstrar a miotonia pela dificuldade de relaxar a mão após um aperto de mão prolongado ou pela percussão persistente do ventre de um músculo. A eletromiografia dos músculos afetados pode revelar descargas características de alta frequência dos potenciais que aumentam e diminuem em amplitude e frequência, produzindo, no alto-falante do aparelho de EMG, um som semelhante ao de um avião bombardeiro em mergulho ou de uma serra elétrica.

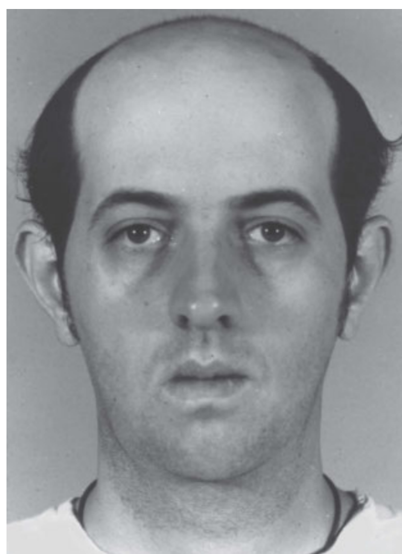
DISTROFIAS MIOTÔNICAS

Distrofia miotônica tipo 1

A **distrofia miotônica tipo 1** (DM1) é um distúrbio hereditário dominante que geralmente se manifesta na terceira ou quarta década de vida, embora possa aparecer na tenra infância. O defeito no gene é uma repetição de um trinucleotídeo expandido (CTG) em uma região não traduzida do gene codificando para a proteína-quinase da distrofia miotônica (*DMPK*, de *dystrophia myotonica protein kinase*). Esta forma repetida de trinucleotídeo expandido constitui a base de um teste diagnóstico; comprimentos de repetição maiores do que 34 repetições são anormais. Pode ser realizado um teste pré-natal durante gestações de risco. A miotonia acompanha fraqueza e atrofia do músculo facial, do músculo esternomastóideo e dos músculos distais dos membros (**Figura 9-12**). Também podem existir cataratas, calvície frontal, atrofia testicular, diabetes melito, anormalidades cardíacas, alterações intelectuais e morte súbita. Uma anormalidade eletrocardiográfica grave e a presença de taquiarritmia atrial predizem morte súbita.

Distrofia miotônica tipo 2

Pacientes com **distrofia miotônica tipo 2** (DM2), algumas vezes denominada **miopatia miotônica proximal**, apresentam miotonia, cataratas, fraqueza principalmente proximal (músculos do pescoço e flexores



▲ **Figura 9-12** Fotografia de um homem de 37 anos de idade com distrofia miotônica, apresentando calvície frontal, ptose bilateral e atrofia dos músculos temporais, faciais e esternocleidomastóideos. (Cortesia de R. Griggs)

do cotovelo, seguidos de flexores e extensores do quadril, e extensores do cotovelo) e uma evolução menos grave que aquela com DM1. O distúrbio é herdado de modo dominante e resulta de uma repetição CCTG expandida em uma região não codificadora (intrônica) do gene da proteína zinc finger-9 (*ZNF9*). O início costuma ocorrer em adultos jovens. Foi descrita uma variante com envolvimento muscular mais grave e perda auditiva.

Tratamento

A abordagem ao tratamento inclui o uso de dispositivos auxiliares para a fraqueza e a abordagem das complicações como catarata ou arritmias cardíacas. Se necessário, a miotonia pode ser tratada com procainamida, 0,5 a 1 g quatro vezes ao dia, mexiletina, 150 a 200 mg três vezes ao dia, ou fenitoína, 100 mg três vezes ao dia. Na distrofia miotônica, a fenitoína talvez seja o fármaco de escolha, uma vez que outros fármacos podem ter efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca. Não existe tratamento para a fraqueza que se instala, e manobras farmacológicas não influenciam a história natural da doença.

MIOTONIAS NÃO DISTRÓFICAS

As miotonias não distróficas são causadas por certos canais iônicos do músculo esquelético. Estas condições incluem a miotonia congênita, a paramiotonia congênita e as miotonias do canal de sódio. Esses distúrbios se manifestam primariamente por rigidez muscular, resultante da miotonia, mas, dependendo do distúrbio, também podem ser evidentes dor, fraqueza e fadiga.

Miotonia congênita

A **miotonia congênita** geralmente é herdada como um distúrbio dominante (**doença de Thomsen**), relacionada a uma mutação no gene do canal de cloro *CLCN1* do músculo esquelético. Foram identificadas muitas mutações diferentes. A miotonia generalizada sem fraqueza costuma estar presente desde o nascimento, mas os sintomas podem se desenvolver somente na tenra infância. A rigidez muscular é realçada pelo frio e pela inatividade, podendo ser aliviada com exercícios. A atrofia muscular, algumas vezes pronunciada, também é uma característica. Uma forma recessiva com início tardio (**doença de Becker**, que não deve ser confundida com distrofia muscular de Becker) está associada com fraqueza leve – principalmente no início do movimento – e com atrofia dos músculos distais. Ela também é decorrente de uma mutação *CLCN1*. Não existem fármacos disponíveis que atuem especificamente no canal CLCN1, mas o tratamento com mexiletina ou fenitoína pode ajudar na miotonia.

Paramiotonia congênita e miotonias do canal de sódio

Estes distúrbios são alélicos, autossômicos dominantes, causados por mutações de ponto no gene do canal de sódio voltagem-dependente no músculo esquelético, *SCN4A*.

A **paramiotonia** se caracteriza por cãibras musculares episódicas e fraqueza que se exacerba acentuadamente com frio e exercícios, tornando-se sintomática na infância. Os músculos faciais, da língua e da mão são os mais afetados, e os músculos dos membros inferiores são os menos afetados. A miotonia pode durar vários minutos, mas a fraqueza pode persistir por horas e até mesmo dias. Uma hipertrofia muscular algumas vezes está presente.

Pacientes com **miotonias de canal de sódio** não são sensíveis ao frio (embora isso ocorra em alguns casos), mas sua miotonia piora com a ingestão de potássio. A fraqueza não ocorre. A miotonia tende a ocorrer cerca de 10 minutos ou mais após o exercício, podendo ser melhorada pelo tratamento com acetazolamida. Em alguns casos, a miotonia é grave e pode comprometer a respiração.

Diagnóstico

Vários protocolos de testes eletrofisiológicos podem auxiliar no diagnóstico. A excitabilidade do sarcolema é medida indiretamente pelas alterações no tamanho do potencial de ação muscular composto aos períodos variáveis de exercício, e o efeito do esfriamento muscular é anotado. Foram reconhecidos padrões distintos, que têm sido usados para direcionar o exame genético.

Tratamento

Existem evidências insuficientes para a recomendação de tratamento para este grupo de distúrbios, mas bloqueadores do canal de sódio podem fornecer algum benefício. Tocainida, inicialmente encorajadora, foi suspensa em decorrência do risco de produzir agranulocitose. Flecainida, um fármaco antiarrítmico, está sendo estudada. Mexiletina frequentemente é favorecida, mas pode causar arritmias cardíacas, e as evidências de sua eficácia ainda estão sendo estudadas.

MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

A biópsia é importante na confirmação do diagnóstico de uma miopatia inflamatória e na facilitação do reconhecimento de variedades incomuns como miosite eosinofílica, granulomatosa e parasítica.

TRIQUINOSE, TOXOPLASMOSE E SARCOIDOSE

Estes distúrbios podem levar a um distúrbio inflamatório do músculo, mas isto é incomum. O tratamento é o da causa subjacente.

POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Patogênese

Polimiosite e dermatomiosite são miopatias inflamatórias imunologicamente mediadas, caracterizadas por destruição de fibras musculares e infiltração inflamatória dos músculos. Existem diferenças imunológicas e histopatológicas entre os dois distúrbios. A dermatomiosite é uma microangiopatia afetando pele e músculo: a lise dos capilares endomisiais é causada por ativação e deposição do complemento, levando à isquemia muscular. Na polimiosite, fibras expressando antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, de *major histocompatibility complex*) classe I são invadidas por células T citotóxicas CD8-positivas clonalmente expandidas, levando à necrose.

Achados clínicos

A polimiosite pode ocorrer em qualquer idade; ela progride a uma taxa variável e leva à fraqueza e atrofia, em especial nos músculos proximais do membro e nos músculos das cinturas (**Tabela 9-16**). Frequentemente está associada com dor muscular, sensibilidade dolorosa, disfagia e dificuldades respiratórias. Fenômeno de Raynaud, artralgia, mal-estar, perda de peso e uma febre baixa completam o quadro clínico.

A dermatomiosite se distingue do ponto de vista clínico pela presença de uma erupção eritematosa sobre as pálpebras, junto aos olhos (**erupção heliotrópica**), ou sobre as superfícies extensoras das articulações. Polimiosite e dermatomiosite foram relatadas em associação com vários distúrbios autoimunes, incluindo esclerodermia, lúpus eritematoso, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren. Além disso, cerca de 25% dos pacientes com dermatomiosite de início na idade adulta têm um processo maligno associado (mais frequentemente um carcinoma ovariano, pulmonar, gastrintestinal ou nasofaríngeo).

Diagnóstico

A CK no soro geralmente está aumentada em pacientes com polimiosite ou dermatomiosite, às vezes com níveis muito elevados, mas valores normais não excluem o diagnóstico. Na eletromiografia, são encontrados em abundância potenciais de unidade motora pequenos, polifásicos, de baixa amplitude, como em qualquer processo miopático, mas uma atividade espontânea anormal também é bem evidente. A biópsia muscular mostra necrose de fibra muscular e infiltração com células inflamatórias, sendo importante para um diagnóstico preciso.

Tratamento

O tratamento é feito com fármacos anti-inflamatórios. A prednisona é comumente usada com uma dose inicial de 60 ou 80 mg/dia, junto com suplementação com potássio e antiácidos, se necessário. Quando ocorre uma melhora e o valor de CK no soro diminui, a dose de prednisona é gradualmente reduzida para níveis de manutenção, que em geral variam entre 10 e 20 mg/dia. No entanto, os pacientes podem

Tabela 9-16 As miopatias inflamatórias

	Polimiosite	Dermatomiosite	Miosite por corpos de inclusão
Sexo	Mulheres > homens	Mulheres > homens	Homens > mulheres
Idade	Geralmente adultos	Qualquer idade	Geralmente após os 50 anos
Início	Agudo ou insidioso	Agudo ou insidioso	Insidioso
Distribuição da fraqueza	Proximal > distal	Proximal > distal	Seletiva (ver texto)
Evolução	Frequentemente rápida	Frequentemente rápida	Gradual
Creatina-quinase no soro	Frequentemente muito elevada	Frequentemente muito elevada	Normal ou levemente aumentada (< 12 vezes)
EMG	Miopática ± neurogênica	Miopática ± neurogênica	Miopática ± neurogênica
Resposta ao tratamento	Boa	Boa	Pobre
Alterações de pele	Não	Sim	Não
Incidência aumentada de câncer	Não	Sim	Não
Biópsia	Infiltrados inflamatórios intrafasciculares com células T $CD8^+$	Infiltrados inflamatórios perifasciculares e frequentemente perivasculares, compostos de células B e células T $CD4^+$	Inflamação endomisial com infiltrados de células T $CD8^+$; inclusões intracelulares, vacúolos com borda circundante

necessitar dar continuidade a este regime durante 2 a 3 anos; uma redução muito rápida na dose pode levar a uma recaída.

Imunoglobulina intravenosa é eficaz na dermatomiosite e pode ser usada com os esteroides ou no lugar deles. Metotrexato e azatioprina também têm sido usados, seja isoladamente ou em combinação com corticosteroides; são particularmente úteis em pacientes corticosteroide-resistentes. Imunossupressores recentes, com menos efeitos colaterais, como o micofenolato de mofetila, também podem ser úteis, mas ainda estão em estudo. A fisioterapia pode ajudar a evitar contraturas e, quando o paciente responde a fármacos anti-inflamatórios, o exercício físico pode acelerar a recuperação.

MIOSITE POR CORPOS DE INCLUSÃO

Epidemiologia

Este distúrbio é mais comum em homens que em mulheres e tem início insidioso, geralmente após os 50 anos de idade. Sua incidência não está clara, mas vem sendo reconhecido cada vez com mais frequência.

Etiologia

A etiologia da miosite é desconhecida, mas evidências acumuladas sugerem uma miocitotoxicidade mediada pela célula T e, provavelmente, uma susceptibilidade genética multifatorial para essa doença. Distúrbios associados incluem vários distúrbios autoimunes, diabetes melito e neuropatia periférica difusa.

Achados clínicos

Miosite por corpos de inclusão produz fraqueza nas extremidades inferiores e, depois, nas extremidades superiores. Fraqueza e atrofia do quadríceps e dos flexores e extensores do antebraço são características. A doença é progressiva e está associada com depressão dos reflexos do joelho. Dor muscular ocorre em alguns pacientes. Uma fraqueza distal também se desenvolve, mas geralmente é menos grave que a fraqueza proximal. A disfagia é comum.

Diagnóstico

Os níveis séricos de CK podem estar normais ou aumentados. A EMG revela achados inespecíficos, sugestivos de uma miopatia inflamatória. O diagnóstico é confirmado pelo exame histológico do músculo biopsiado.

Diagnóstico diferencial

Um distúrbio familiar com início em adultos jovens, caracterizado por fraqueza lentamente progressiva, em especial dos músculos distais, e com características histológicas lembrando a miosite por corpos de inclusão (miopatia vacuolar com inclusões) tem sido descrito.

A história familiar ajuda a distinguir esta **miopatia hereditária por corpos de inclusão** do distúrbio esporádico, assim como a ausência de alterações inflamatórias no exame histológico.

Tratamento

O distúrbio não responde a tratamento imunossupressor ou imunomodulador. Relatórios conflitantes sobre a utilidade do cuidado com globulina intravenosa não deixam claro seu papel no tratamento. Os pacientes podem, eventualmente, permanecer em cadeira de rodas e necessitar de ajuda nas suas atividades diárias.

AIDS

Várias formas de miopatia podem ocorrer em pacientes com infecção sintomática ou assintomática por HIV-1 (**Tabela 9-17**). Estes distúrbios podem ser distinguidos pela biópsia muscular.

Polimiosite

Esta miopatia mais comum relacionada à Aids pode ser causada por mecanismos autoimunes desencadeados pela infecção por HIV-1. Ela lembra a polimiosite em pacientes sem infecção por HIV-1 (ver anteriormente) e pode responder ao tratamento com corticosteroides.

Síndrome semelhante à miosite por corpos de inclusão

Pacientes com Aids também podem desenvolver uma miopatia semelhante à miosite por corpos de inclusão, aparentemente porque o vírus desencadeia uma resposta imunológica semelhante à que ocorre na miosite esporádica por corpos de inclusão; não parece existir uma infecção direta do músculo.

Tabela 9-17 Miopatias relacionadas com infecção por HIV-1 ou com seu tratamento

Polimiosite
Miosite por corpos de inclusão
Síndrome da atrofia muscular/atrofia de fibra muscular tipo II
Miopatia por corpos em bastão (nemalina)
Processos vasculíticos
Infecções oportunistas do músculo
Miopatia mitocondrial induzida por zidovudina
Acúmulo gorduroso (nas lipodistrofias associadas ao HIV)
Miosite (na síndrome inflamatória de reconstituição imune)
Rabdomiólise aguda

Síndrome de atrofia muscular

Essa condição refere-se, por vezes, à atrofia de fibras musculares tipo II; má nutrição, caquexia, imobilidade ou efeitos remotos de tumores relacionados à Aids podem ter um papel patogênico. Fraqueza muscular proximal é o achado principal, e a CK no soro é normal.

Miopatia por corpos em bastão (nemalina)

A miopatia por corpos em bastão é um distúrbio não inflamatório, caracterizado por corpos em formato de bastão e perda seletiva de filamentos grossos. As características clínicas incluem fraqueza muscular proximal e elevação moderada da CK no soro. Um tratamento com corticosteroides ou plasmaférese pode ser útil.

Miopatia vasculítica

Processos vasculíticos podem envolver os músculos (e nervos); o tratamento de pacientes com Aids geralmente envolve agentes antirretrovirais e imunomoduladores, incluindo imunoglobulinas e esteroides.

Miopatia infecciosa

Infecções oportunistas dos músculos são bem reconhecidas e podem se apresentar como piomiosite; toxoplasmose muscular pode levar a uma miopatia dolorosa subaguda. O tratamento é direcionado contra os microrganismos causais.

Miopatia mitocondrial

Uma miopatia na qual as amostras de biópsia muscular apresentam **fibras vermelhas rasgadas**, indicativas de lesão mitocondrial, pode ocorrer em pacientes recebendo **zidovudina** para o tratamento da Aids e pode coexistir com polimiosite. O distúrbio se caracteriza clinicamente por fraqueza muscular proximal, mialgia e elevação moderada a acentuada de CK no soro; acredita-se que seja o resultado de um efeito tóxico da zidovudina sobre o músculo. Sintomas leves podem ser controlados com fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides, e um envolvimento mais grave pode responder à suspensão da zidovudina. Se não houver resposta, uma biópsia muscular deve ser realizada em busca de outras causas de miopatia.

Miopatias relacionadas ao tratamento

Pacientes com infecção por HIV-1 tratados com **terapia antirretroviral altamente ativa** (**HAART**, de *highly active anti-retroviral therapy*) podem desenvolver uma **lipodistrofia**; a biópsia muscular (realizada por motivos não relacionados) mostra então um acúmulo adiposo no músculo. Na **síndrome inflamatória da reconstituição imune**, pacientes infectados pelo HIV-1 recebendo HAART desenvolvem respostas inflamatórias que podem levar a uma miosite que lembra a polimiosite.

Rabdomiólise aguda

Esta condição ocorre algumas vezes em pacientes com infecção por HIV-1 e causa mialgia, fraqueza muscular e elevação da CK no soro; pode estar relacionada a medicação ou infecção oportunista.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

A polimialgia reumática, que é mais comum em mulheres que em homens, geralmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos, sendo considerada uma variante da **arterite de células gigantes**. Caracteriza-se por dor e rigidez muscular, principalmente na região do pescoço e nos músculos da cintura escapular. Cefaleia, anorexia, perda de peso e febre baixa podem ser encontradas, e a taxa de hemossedimentação está aumentada. Enzimas do soro, eletromiografia e biópsia são normais.

Geralmente, existe uma resposta significativa ao tratamento com corticosteroides em baixa dosagem (p. ex., prednisona, 10 a 15 mg/dia por via oral). O tratamento é monitorado pelos parâmetros clínicos e com a taxa de hemossedimentação, e poderá ser continuado por um ano ou mais, para evitar complicações graves, como foi observado para a arterite de células gigantes (ver Capítulo 6). Recaídas podem ocorrer quando a dose diária de prednisona é reduzida para 5 mg ou menos. O metotrexato é o agente mais comumente usado como medicamento que poupa corticosteroides.

SÍNDROME EOSINOFILIA-MIALGIA

A síndrome eosinofilia-mialgia produz dor muscular e fraqueza associada com inflamação da pele e de outros tecidos moles, mas um efeito pequeno sobre o envolvimento muscular. Como os sintomas mais importantes são de ordem sensitiva, esse distúrbio é discutido no Capítulo 10.

MIOPATIAS METABÓLICAS

HIPOCALEMIA

Fraqueza muscular miopática pode resultar de **hipocalemia crônica** e, uma vez que o distúrbio metabólico tenha sido corrigido, a força geralmente retorna ao normal dentro de algumas semanas. **Hipocalemia** ou **hipercalemia aguda** também podem levar à fraqueza

muscular que é rapidamente revertida pela correção do distúrbio metabólico.

PARALISIAS PERIÓDICAS

As **síndromes de paralisia periódica**, que podem ser familiares (hereditariedade dominante), são caracterizadas por episódios de fraqueza flácida ou paralisia, com ventilação reservada, que podem estar associados com anormalidades do nível sérico de potássio. Entre os ataques, a força é normal. Existem **canalopatias** nas quais há excitabilidade músculo-membrana anormal (muitas vezes sensível ao potássio). Mutações nos genes que codificam três canais de íons – *CACNA1S*, *SCN4A* e *KCNJ2* – são responsáveis pela maioria dos casos.

Paralisia hipocalêmica periódica

Na **forma hipocalêmica**, algumas vezes associada com **tireotoxicose**, os ataques tendem a ocorrer ao despertar, após exercício ou depois de uma refeição pesada – podendo durar vários dias. O distúrbio é decorrente de uma mutação no gene codificando a subunidade α_{1S} do tipo L (di-hidropiridina-sensível) do canal de cálcio do músculo esquelético (*CACNA1S*). O distúrbio clínico é geneticamente heterogêneo e também pode ser causado por mutações na subunidade α do canal de sódio tipo IV voltagem-dependente (*SCN4A*), que mais comumente está associado com paralisia hipercalêmica periódica (ver adiante).

Acetazolamida (250 a 750 mg ao dia) ou suplementos de potássio por via oral podem evitar os ataques, assim como uma dieta hipossódica com menos carboidratos. Ataques em curso podem ser interrompidos por cloreto de potássio administrado por via oral ou intravenosa, caso o ECG possa ser monitorado e a função renal seja satisfatória. Exercício excessivo deve ser evitado. Na presença de hipertireoidismo associado – o que ocorre com frequência, principalmente em homens asiáticos jovens – seu tratamento pode evitar recorrências. Todos os pacientes com suspeita de paralisia hipocalêmica periódica devem, portanto, ser examinados para doença da tireoide.

Paralisia hipercalêmica periódica

Ataques associados com **hipercalemia** também tendem a ocorrer após o exercício, mas geralmente têm duração mais curta, durando menos de uma hora. Ataques graves podem ser interrompidos por injeção intravenosa de gluconato de cálcio (1 a 2 g), diuréticos por via intravenosa (furosemida, 20 a 40 mg) ou glicose, e a administração diária de acetazolamida ou clorotiazida pode ajudar a prevenir episódios futuros. Muitas famílias com esse distúrbio apresentam mutações no gene codificador da subunidade α do canal de sódio tipo IV voltagem-dependente (*SCN4A*); foram reconhecidas diversas mutações alélicas, responsáveis por alguma variação fenotípica, como a presença de miotonia ou paramiotonia.

Paralisia cardiodisrítmica periódica

Este distúrbio, também conhecido como síndrome de Andersen-Tawil, resulta de mutações no gene para um canal de potássio retificador interno (*KCNJ2*). O distúrbio é herdado de forma autossômica dominante, sendo caracterizado por paralisia periódica, arritmias ventriculares e deformidades faciais ou esqueléticas. Os níveis séricos de potássio podem estar aumentados, reduzidos ou normais no momento dos ataques paralíticos, que podem ser desencadeados pelo repouso após o exercício.

Paramiotonia congênita

Este é um distúrbio com hereditariedade dominante, relacionado à mutação do gene *SCN4A*, discutido anteriormente; também podem ocorrer ataques de paralisia hipercalêmica periódica.

Paralisia normocalêmica periódica

Este distúrbio é clinicamente semelhante à variedade hipercalêmica, mas o nível plasmático de potássio é normal durante os ataques; o tratamento é feito com acetazolamida. Algumas vezes, esse distúrbio é refratário ao tratamento; nos ataques graves, pode ser impossível movimentar os membros, mas a respiração e a deglutição raramente são afetadas.

OSTEOMALÁCIA

Fraqueza muscular proximal também pode ocorrer na osteomalácia, frequentemente associada com dor óssea e sensibilidade dolorosa, hipocalcemia leve e aumento da fosfatase alcalina no soro. A força melhora após tratamento com vitamina D.

MIOPATIAS ENDÓCRINAS

A miopatia pode ocorrer em associação com hipertireoidismo ou hipotireoidismo, hiperparatireoidismo ou hipoparatireoidismo, hiperadrenalismo ou hipoadrenalismo, hipopituitarismo e acromegalia. O tratamento é o do distúrbio endócrino subjacente.

MIOPATIAS ALCOÓLICAS

MIOPATIA ALCOÓLICA NECROSANTE AGUDA

Consumo excessivo de álcool pode resultar em miopatia necrosante aguda, que se desenvolve ao longo

de 1 ou 2 dias. Os sintomas de apresentação incluem dor muscular, fraqueza e, às vezes, disfagia. Ao exame, os músculos afetados estão edemaciados, sensíveis e fracos. A fraqueza tem uma distribuição proximal, podendo ser assimétrica ou focal. A CK no soro está moderada a gravemente elevada, podendo ocorrer mioglobinúria. Como a hipocalemia e a hipofosfatemia podem produzir uma síndrome similar em pacientes alcoolistas, as concentrações séricas de sódio e fósforo devem ser determinadas. Com abstinência alcoólica e dieta adequada do ponto de vista nutricional, pode-se esperar uma recuperação ao longo de semanas a meses.

MIOPATIA ALCOÓLICA CRÔNICA

Miopatia crônica, caracterizada por fraqueza proximal dos membros inferiores, pode se desenvolver insidiosamente durante semanas a meses em pacientes alcoolistas. Abstinência de álcool e melhora da dieta estão associadas com melhora clínica durante vários meses, na maioria dos casos.

MIOPATIAS INDUZIDAS POR FÁRMACOS

A miopatia pode ocorrer em associação com a administração de corticoides, cloroquina, clofibrato, emetina, ácido ε-aminocaproico, certos β-bloqueadores, tosilato de bretílio, colchicina, estatinas (inibidores da HMG-CoA-redutase), zidovudina, ou outros fármacos que causam depleção de potássio. Variantes comuns no gene para um transportador de ânion orgânico dissolvido (*SLCO1B1*) estão fortemente associadas com um risco aumentado de miopatia induzida por estatinas. Os sintomas da miopatia induzida por fármacos podem variar de um aumento sérico assintomático dos níveis de CK até uma rabdomiólise aguda, dependendo do agente causal e do paciente individual. Miopatias necrosantes são decorrentes, principalmente, de fármacos redutores de lipídeos, e miopatias mitocondriais são decorrentes de nucleosídeos antirretrovirais análogos. A miopatia por corticosteroides é especialmente comum. Miopatias induzidas por fármacos geralmente são reversíveis quando o agente causal é suspenso.

MIOPATIA DE DOENÇA CRÍTICA

Pacientes internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo podem desenvolver fraqueza proximal e distal nos membros, a partir de um envolvimento muscular primário. O exame patológico revela uma miopatia caquética não necrosante difusa, uma perda seletiva dos filamentos espessos (miosina) ou uma miopatia aguda necrosante. A miopatia pode coexistir com uma neuropatia. Sua causa é incerta, mas ela pode estar associada com o uso de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e corticosteroides. A CK no soro algumas vezes está aumentada, especialmente se ocorreu necrose muscular. Os achados eletrofisiológicos podem ser sugestivos de envolvimento muscular e ajudam a distinguir entre distúrbios miopáticos e distúrbios da junção neuromuscular. A biópsia muscular pode ser definitiva, mas nem sempre é reveladora. O prognóstico é bom, exceto quando a necrose muscular é proeminente. O tratamento é de suporte. Uma sepse deve ser tratada agressivamente.

MIOGLOBINÚRIA

Esta condição pode resultar de lesão muscular ou isquemia (independente da causa), levando a uma urina de coloração escura. As causas apresentadas a seguir são importantes:

1. **Exercício** excessivo (ao qual o paciente não está acostumado), levando à necrose muscular (rabdomiólise) e, assim, à mioglobinúria, algumas vezes com uma base familiar.
2. **Lesões por esmagamento**.
3. **Infarto muscular**.
4. **Convulsões tônico-clônicas** prolongadas.
5. **Polimiosite**.
6. **Depleção crônica de potássio**.
7. **Consumo agudo de álcool**.
8. Certas **infecções virais** associadas com fraqueza muscular e dor.
9. Hipertermia.
10. **Miopatias metabólicas** (p. ex., deficiência de glicogênio-fosforilase muscular [doença de McArdle]).

Os níveis séricos de CK estão elevados, por vezes muito elevados. A mioglobina pode ser detectada na urina pelo teste com fitas reagentes para o pigmento heme; um teste positivo indica a presença de mioglobina na urina, a não ser que existam eritrócitos na urina. Em casos graves, a mioglobinúria pode levar à insuficiência renal; isso pode tornar necessária uma diálise peritoneal ou hemodiálise. Caso contrário, o tratamento consiste em aumentar o volume urinário por hidratação. O nível sérico de potássio deve ser monitorado, uma vez que pode aumentar rapidamente.

ESTADOS DE HIPERATIVIDADE DA UNIDADE MOTORA

Distúrbios que afetam o sistema nervoso central e periférico em diversos locais podem produzir um aumento anormal da unidade motora (**Tabela 9-18**).

Tabela 9-18 Estados de hiperatividade da unidade motora

Local da patologia	Síndrome	Características clínicas	Tratamento
Sistema nervoso central	Síndrome da pessoa rígida	Rigidez, espasmos	Diazepam, baclofeno, valproato de sódio, vigabatrina, gabapentina, imunossupressão
	Tétano	Rigidez, espasmos	Diazepam
	Hiperecplexia	Sobressaltos exagerados, quedas, rigidez	Clonazepam
Nervo periférico	Cãibras	Contração dolorosa de músculo isolado, aliviada por estiramento passivo	Fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, baclofeno; quinina, se outros tratamentos falharem
	Neuromiotonia	Rigidez, mioquimia, relaxamento retardado	Fenitoína, carbamazepina
	Tetania	Sinal de Chvostek Sinal de Trousseau Espasmo carpopedal	Cálcio, magnésio, correção da alcalose
	Espasmo hemifacial	Contração hemifacial involuntária	Carbamazepina, toxina botulínica, cirurgia descompressiva
Músculo	Miotonia	Relaxamento retardado, miotonia à percussão	Mexiletina, fenitoína, carbamazepina, procainamida
	Hipertermia maligna	Rigidez, febre	Dantrolene

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SÍNDROME DA PESSOA RÍGIDA

Este é um distúrbio raro, geralmente esporádico e lentamente progressivo, manifestado por sensação de aperto, imobilidade e rigidez de músculos axiais e proximais dos membros, com espasmos dolorosos sobrepostos.

Patogênese

Um defeito central na **transmissão GABAérgica** central foi proposto como causa desse distúrbio. Em cerca de 60% dos pacientes, o sangue e o LCS contêm autoanticorpos contra a **ácido glutâmico-descarboxilase** (**GAD**, de *glutamic acid decarboxylase*), que está envolvida na síntese do neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA) e concentra-se nas células β pancreáticas e nos neurônios GABAérgicos do sistema nervoso central. Outros 10% dos pacientes têm uma neoplasia associada e autoanticorpos circulantes contra a proteína sináptica vesícula-associada, **anfifisina**. Nesses pacientes, os sintomas podem melhorar após a remoção do tumor. Anticorpos contra marcadores pós-sinápticos nas sinapses GABAérgicas – proteína $GABA_A$ associada ao receptor e gefirina – também foram identificados em alguns pacientes. Não foi encontrada diferença clínica entre pacientes com e sem autoanticorpos.

Achados clínicos

A síndrome da pessoa rígida às vezes tem uma base autoimune, podendo estar associada a outros distúrbios autoimunes como tireoidite, miastenia grave e anemia perniciosa. Muitos pacientes têm diabetes melito tipo 1.

Pacientes com a síndrome da pessoa rígida apresentam rigidez causada por contração involuntária e mantida de músculos agonistas e antagonistas. Músculos axiais e proximais dos membros são especialmente afetados, resultando em postura e marcha anormal, com quedas frequentes. A rigidez desaparece durante o sono. O exame pode mostrar músculos tensos, uma marcha lenta ou cautelosa e hiper-reflexia.

Espasmos dolorosos frequentemente são provocados por movimentos súbitos bruscos, sobressalto ou distúrbio emocional, podendo ser acompanhados de hiperidrose e aumento da pressão arterial. Disautonomia paroxística também pode se manifestar por taquipneia e mesmo parada respiratória – talvez decorrente da rigidez dos músculos respiratórios – podendo algumas vezes resultar em morte súbita. Alguns pacientes também apresentam convulsões focais ou generalizadas.

Diagnóstico

A eletromiografia revela atividade contínua da unidade motora nos músculos paravertebrais ou nos músculos das pernas, que varia com o estado clínico.

Diagnóstico diferencial

A síndrome da pessoa rígida pode ser distinguida do tétano (discutido mais adiante) por seu início mais gradual, pela ausência de trismo (bloqueio mandibular) e por sua rápida resposta ao diazepam.

Tratamento

O tratamento é feito com fármacos que realçam a transmissão GABAérgica, como o diazepam, 5 a 75 mg por via oral, quatro vezes ao dia. Baclofeno, vigabatrina, valproato de sódio e gabapentina podem ser úteis para aliviar os sintomas em alguns pacientes. O tratamento com corticosteroides é útil em casos refratários ou graves, e o uso de imunoglobulina intravenosa algumas vezes é eficaz em pacientes que não respondem ao tratamento.

TÉTANO

O tétano é um distúrbio da neurotransmissão inibitória central, causado por uma toxina produzida pelo *Clostridium tetani*, foi discutido anteriormente neste capítulo.

SÍNDROMES DE SOBRESSALTO

Na **hiperecplexia**, os reflexos de sobressalto desencadeados por um estímulo inesperado, são excessivos; pode ocorrer uma queda induzida por um sobressalto, que está relacionada com uma rigidez generalizada transitória que segue o reflexo de sobressalto durante alguns segundos. Nesses pacientes, uma rigidez contínua está presente no período neonatal, desaparecendo com o decorrer do tempo. Esse distúrbio pode ocorrer de modo esporádico ou familiar (autossômico dominante ou recessivo), geralmente associado com mutações na subunidade α1 do gene receptor de glicina (*GLRA1*). Formas autossômicas recessivas também podem estar relacionadas a mutações em um transportador de glicina (*SLC6A4*) ou do gene que codifica a subunidade β do receptor de glicina (*GLRB*), enquanto mutações na proteína âncora pós-sináptica gefirina (*GPHN*) ou uma GTPase semelhante a Rho (*ARHGEF9*) foram observadas em casos esporádicos. O reflexo de sobressalto anormal parece se originar no tronco cerebral; porém, uma base cortical algumas vezes foi sugerida. Em alguns pacientes com uma forma mais branda desse distúrbio, os reflexos de sobressalto excessivos são a única anormalidade; as bases genéticas e fisiopatológicas dessa forma são desconhecidas. Pacientes com hiperecplexia hereditária ou esporádica costumam responder favoravelmente ao clonazepam, que potencializa os efeitos sobre o transmissor inibitório GABA. Em alguns pacientes, a hiperecplexia é sintomática e relacionada com patologia cerebral ou de tronco cerebral difusa. Síndromes de sobressalto neuropsiquiátricas (p. ex., franceses saltadores do Maine, latah, miryachit) também são descritas e, em alguns casos, envolvem comportamentos de imitação e fatores culturais ou familiares.

DISTÚRBIOS DE NERVOS PERIFÉRICOS

CÃIBRAS

Acredita-se que estas contrações dolorosas de um músculo ou de parte de um músculo se originem distalmente em relação ao neurônio motor. Pode-se observar um endurecimento palpável, semelhante a um nó no músculo. Cãibras são caracteristicamente aliviadas pelo estiramento passivo do músculo afetado. Elas costumam representar uma condição benigna e são comuns à noite ou durante o exercício.

No entanto, cãibras também podem ser uma manifestação de doença do neurônio motor ou polineuropatia, distúrbios metabólicos (gravidez, uremia, hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal) ou distúrbios eletrolíticos (desidratação, hemodiálise). Quando não se encontra uma causa reversível para a cãibra, as cãibras diurnas podem responder a um tratamento com fenitoína, 300 a 400 mg/dia por via oral, ou carbamazepina, 200 a 400 mg por via oral, três vezes ao dia; outros fármacos algumas vezes usados são o baclofeno e a oxcarbazepina. Para nenhum desses medicamentos há evidências convincentes de sua eficácia. Estudos de rótulo aberto sugerem que levetiracetam ou gabapentina sejam ocasionalmente úteis.

Cãibras noturnas podem responder a uma dose oral única ao deitar de sulfato de quinina (325 mg), fenitoína (100 a 300 mg), carbamazepina (200 a 400 mg) ou diazepam (5 a 10 mg). No entanto, como é raro poder causar anormalidades hematológicas graves, como síndrome hemolítica urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada e diátese hemorrágica, a quinina não deve ser prescrita rotineiramente, a não ser que as cãibras sejam incapacitantes e não respondam a outras abordagens.

NEUROMIOTONIA

A neuromiotonia (**síndrome de Isaac**) é um distúrbio esporádico raro que produz rigidez muscular contínua, movimentos musculares de franzimento (**mioquimia**) e relaxamento retardado após contração muscular. Alguns casos têm hereditariedade autossômica dominante; em outros, a neuromiotonia ocorre como um distúrbio paraneoplásico, ou em associação com outras doenças autoimunes ou neuropatias motoras e sensoriais hereditárias. Ela também pode suceder uma irradiação do sistema nervoso. Na

neuromiotonia adquirida, frequentemente são encontrados anticorpos contra canais de potássio voltagem-dependentes no soro e no LCS. Os sintomas podem ser controlados com fenitoína, 300 a 400 mg/dia por via oral, ou carbamazepina, 200 a 400 mg por via oral, três vezes ao dia.

TETANIA

Tetania – não confundir com tétano (ver anteriormente) – é um estado de hiperexcitação dos nervos periféricos, geralmente associado com hipocalcemia, hipomagnesemia ou alcalose. Sinais de tetania (sinal de Chvostek, sinal de Trousseau, espasmo carpopedal) são descritos na seção sobre hipocalcemia no Capítulo 4. O tratamento é feito com a correção do distúrbio eletrolítico subjacente.

ESPASMO HEMIFACIAL

O espasmo hemifacial caracteriza-se por contrações involuntárias repetitivas de alguns ou de todos os músculos supridos pelo nervo facial (VII). Os sintomas, frequentemente, começam no músculo orbicular do olho e, então, disseminam-se sobre os músculos da bochecha e levantador do ângulo da boca. As contrações inicialmente são rápidas, mas tornam-se prolongadas à medida que o distúrbio progride; podem ser evocadas por piscamento ou atividade voluntária. Fraqueza facial leve também pode ser encontrada ao exame. O distúrbio comumente está relacionado com a presença de um vaso sanguíneo anômalo, que comprime o nervo facial intracraniano, mas deve ser feita uma RM para excluir outras lesões estruturais. Os movimentos involuntários foram atribuídos à transmissão efática e à excitação ectópica de fibras desmielinizadas no segmento comprimido, à excitabilidade alterada do núcleo do nervo facial no tronco cerebral, ou em ambos os mecanismos. O tratamento com carbamazepina ou fenitoína algumas vezes é útil, e injeções de toxina botulínica nos músculos afetados suprimem as contrações temporariamente. Procedimentos de descompressão microvascular, frequentemente, são curativos.

DISTÚRBIOS MUSCULARES

MIOTONIA

Os distúrbios que produzem miotonia foram discutidos anteriormente.

HIPERTERMIA MALIGNA

A susceptibilidade a esse distúrbio, que costuma ser herdado de modo autossômico dominante, pode resultar de uma mutação no gene receptor rianodina (*RYR1*) ou na subunidade α_{1S} do canal de cálcio muscular do tipo L (di-hidropiridina-sensível) (*CACNA1S*) ou em genes não identificados em outras localizações. Acredita-se que a anormalidade clínica seja o resultado de um acoplamento anormal de excitação-contração no músculo esquelético. Os sintomas em geral são precipitados pela administração de agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., succinilcolina) ou anestésicos inalatórios. As características clínicas incluem **rigidez**, **hipertonia**, **acidose metabólica** e **mioglobinúria**. As taxas de mortalidade relatadas são de até 70%. O distúrbio deve ser distinguido da síndrome neuroléptica maligna (**Tabela 9-19** e Capítulo 11), que se manifesta com rigidez, febre, estado mental alterado e disfunção autonômica.

O tratamento inclui suspensão imediata da anestesia, administração do desacoplador da excitação-contração **dantrolene** (1 a 2 mg/kg por via intra-

Tabela 9-19 Distinção entre síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna e insolação

	Síndrome neuroléptica maligna	Hipertermia maligna	Insolação
Hipertermia	+	+	+
Rigidez muscular	+	+	Rara
Sudorese	+	+	Rara
Predisposição genética	–	+[1]	–
Precipitante	Neurolépticos	Halotano, succinilcolina	Exposição ao calor, exercício
Início	Horas a dias	Minutos a horas	Minutos a horas
Tratamento	Dantrolene, agonistas da dopamina	Dantrolene	Resfriamento externo rápido

[1]Mutação MHS1 associada com o gene *RYR1*, cromossomo 19, é mais comum.
Taquicardia, coagulopatia, acidose, mioglobinúria e estado mental alterado podem ocorrer em todas essas três condições e, portanto, não são características confiáveis para diferenciação.
(Modificada de Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. *The Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989.)

venosa a cada 5 a 10 minutos, conforme necessário, até uma dose máxima de 10 mg/kg), redução da temperatura corporal e correção da acidose por bicarbonato por via intravenosa. Pacientes que necessitam de cirurgia e com hipertermia maligna suspeita ou conhecida devem ser tratados anteriormente com dantrolene (quatro doses de 1 mg/kg por via oral) no dia que antecede a cirurgia. A administração pré-operatória de atropina (que também pode causar hipertermia) deve ser evitada, e os anestésicos usados devem ficar restritos aqueles conhecidos como seguros nessa condição (óxido nitroso, opioides, barbitúricos, droperidol).

REFERÊNCIAS

Gerais

Aminoff MJ. *Electromyography in Clinical Practice: Clinical and Electrodiagnostic Aspects of Neuromuscular Disease*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1998.

Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.

Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve.* 2005;32:140-163.

Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Ann Rev Neurosci.* 2006;29:387-415.

Engel AG (ed). *Neuromuscular Junction Disorders. Handbook of Clinical Neurology*. Vol 91. Edinburgh, UK: Elsevier; 2008.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology: Basic and Clinical*. New York, NY: McGraw-Hill; 2004.

Gilchrist JM, Sachs GM. Electrodiagnostic studies in the management and prognosis of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2004;29:165-190.

Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve.* 2005;31:535-551.

Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve.* 2005;31:552-571.

Greenberg SA, Walsh RJ. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve.* 2005;31:431-451.

Layzer RB. *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*. Vol 25 of *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1984.

Olney RK. Neuromuscular syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Adv Neurol.* 2002;88:315-324.

Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol.* 2010;30:320-331.

Ross MA. Intravenous immunoglobulin therapy for neuromuscular disorders. *Semin Neurol.* 2007;27:340-346.

Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve.* 2006;34:559-571.

Thompson PD. Higher level gait disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:290-294.

Distúrbios da medula espinal – geral

Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity--assessment: a review. *Spinal Cord.* 2006;44:708-722.

Harkey HL, White EA, Tibbs RE, Haines DE. A clinician's view of spinal cord injury. *Anat Rec.* 2003;271B:41-48.

Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:1691-1698.

Tsai EC, Tator CH. Neuroprotection and regeneration strategies for spinal cord repair. *Curr Pharm Des.* 2005;11:1211-1222.

Distúrbios da medula espinal – mielopatia traumática

Furlan JC, Fehlings MG. The impact of age on mortality, impairment, and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2009;26:1707-1717.

Hagen EM, Lie SA, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2010;81:368-373.

Sayer FT, Kronvall E, Nilsson OG. Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: the myth challenged through a structured analysis of published literature. *Spine J.* 2006;6:335-343.

Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. *Neurosurgery.* 2006;59:957-982.

Distúrbios da medula espinal – mielopatias desmielinizantes

Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(17):CD003982.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415.

Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;69:759-777.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503-1511.

Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:299-308.

Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005;64:1270-1272.

Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther.* 2006;28:461-474.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-426.
Hemmer B, Hartung HP. Toward the development of rational therapies in multiple sclerosis: what is on the horizon? *Ann Neurol.* 2007;62:314-326.
International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007;357:851-862.
Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.* 2008;65:1443-1448.
Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol.* 2009;66:1128-1133.
Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.
Mar S, Lenox J, Benzinger T, Brown S, Noetzel M. Long-term prognosis of pediatric patients with relapsing acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol.* 2010;25:681-688.
Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008;70: 2197-2200.
Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:255-260.
McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007;8:913-919.
Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol.* 2005;62:1673-1680.
Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stüve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:247-254.
Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6:903-912.
Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2007;4:654-660.
Nilsson P, Sandberg-Wollheim M, Norrving B, Larsson EM. The role of MRI of the brain and spinal cord, and CSF examination for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14:1292-1295.
Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938-952.
Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol.* 2005;58:840-846.
Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2010;74:1877-1885.
Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, Nitsch R, Zipp F. Multiple sclerosis: candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends Neurosci.* 2010;33:202-210.
Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;68 (suppl 2):S23-36.
Thurnher MM, Cartes-Zumelzu F, Mueller-Mang C. Demyelinating and infectious diseases of the spinal cord. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17:37-55.
Wingerchuk, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-815.
Zivadinov R, Cox JL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:449-474.

Distúrbios da medula espinal – outras mielopatias infecciosas ou inflamatórias

Bassin SL. Tetanus. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:25-34.
Biswas HH, Engstrom JW, Kaidarova Z, et al. Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy. *Neurology.* 2009;73:781-789.
Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med.* 2006;355:2012-2020.
Engstrom JW. HTLV-I infection and the nervous system. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine.* 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008: 887-897.
Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse myelitis. *N Engl J Med.* 2010;363:564-572.
Mallick IH, Winslet MC. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *Int J Surg.* 2004;2:109-112.
Miranda-Filho D de B, Ximenes RA, Barone AA, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ.* 2004;328:615.
Orland JR, Engstrom J, Fridey J, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology.* 2003;61:1588-1594.
Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.
Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, Gomes A, Correia J, Marçal N. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis.* 2004;38:321-328.
Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1436-1443.

Distúrbios da medula espinal – Aids

Eggers C, German Neuro-AIDS Working Group. HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol.* 2002;249:1132-1136.
Geraci A, Di Rocco A, Liu M, et al. AIDS myelopathy is not associated with elevated HIV viral load in cerebrospinal fluid. *Neurology.* 2000;55:440-442.
McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol.* 2005;4:543-555.

Distúrbios da medula espinal – mielopatias vasculares

Aminoff MJ. Spinal vascular disease. In: Critchley E, Eisen A (eds). *Spinal Cord Disease*. New York, NY: Springer; 1997: 423-442.

Jellema K, Tijssen CC, van Gijn J. Spinal dural arteriovenous fistulas: a congestive myelopathy that initially mimics a peripheral nerve disorder. *Brain.* 2006;129:3150-3164.

Krings T, Lasjaunias PL, Hans FJ, et al. Imaging in spinal vascular disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17:57-72.

Lonser RR, Oldfield EH. Spinal cord hemangioblastomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2006;17:37-44.

Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol.* 2006;63:1113-1120.

Ropper AH, Ayata C, Adelman L. Vasculitis of the spinal cord. *Arch Neurol.* 2003;60:1791-1794.

Zevgaridis D, Medele RJ, Hamburger C, Steiger HJ, Reulen HJ. Cavernous haemangiomas of the spinal cord. A review of 117 cases. *Acta Neurochir.* 1999;141:237-245.

Ziai WC, Ardelt AA, Llinas RH. Brainstem stroke following uncomplicated cervical epidural steroid injection. *Arch Neurol.* 2006;63:1643-1646.

Distúrbios da medula espinal – espondilose cervical

Binder AI. Cervical spondylosis and neck pain. *BMJ.* 2007;334:527-531.

Mazanec D, Reddy A. Medical management of cervical spondylosis. *Neurosurgery.* 2007;60(supp1 1):S43-S50.

Sampath P, Bendebba M, Davis JD, Ducker TB. Outcome of patients treated for cervical myelopathy. A prospective, multicenter study with independent clinical review. *Spine.* 2000;25:670-676.

Distúrbios da medula espinal – tumores

Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology.* 2011;76:2089-2095.

Forsyth PA, Roa WH. Primary central nervous system tumors in adults. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1:377-394.

Gezen F, Kahraman S, Canakci Z, Bedük A. Review of 36 cases of spinal cord meningioma. *Spine.* 2000;25:727-731.

Graber JJ, Nolan CP. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol.* 2010;67:298-304.

Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin.* 2003;21:67-86.

Doença de célula do corno anterior – esclerose lateral amiotrófica

Andersen PM, Sims KB, Xin WW, et al. Sixteen novel mutations in the gene encoding CuZn-superoxide dismutase in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003;4: 62-73.

Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2001;20:2-6.

Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W. The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010;31:2247-2265.

Duffy LM, Chapman AL, Shaw PJ, Grierson AJ. Review: The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:336-352.

Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non–cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol.* 2009;187:761-772.

Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377:942-955.

Lomen-Hoerth C. Amyotrophic lateral sclerosis from bench to bedside. *Semin Neurol.* 2008;28:205-211.

Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD001447.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1218-1236.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2009;73:1227-1233.

Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2007;369:2031-2041.

Neusch C, Bähr M, Schneider-Gold C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues to understanding an old disease? *Muscle Nerve.* 2007;35:712-724.

Papadeas ST, Maragakis NJ. Advances in stem cell research for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Biotechnol.* 2009;20:545-551.

Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6:994-1003.

Traub R, Mitsumoto H, Rowland LP. Research advances in amyotrophic lateral sclerosis, 2009 to 2010. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:67-77.

Van Damme P, Veldink JH, van Blitterswijk M, et al. Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology.* 2011;76:2066-2072.

Vender RL, Mauger D, Walsh S, Alam S, Simmons Z. Respiratory systems abnormalities and clinical milestones for patients with amyotrophic lateral sclerosis with emphasis upon survival. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8:36-41.

World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1994;124(suppl):96-107.

Zinman L, Cudkowicz M. Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10:481-490.

Doença de célula do corno anterior – outros distúrbios não infecciosos

Federici T, Boulis NM. Gene-based treatment of motor neuron diseases. *Muscle Nerve.* 2006;33:302-323.

Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci.* 2010;15;298:1-10.

Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68:979-984.

Ranganathan S, Fischbeck KH. Therapeutic approaches to spinal and bulbar muscular atrophy. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31:523-527.

Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain.* 2009;132:3242-3251.

Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2007;35:291-302.

Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22:979-989.

Van Den Bosch L, Timmerman V. Genetics of motor neuron disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:423-431.

Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:450-458.

Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:121-131.

Younger DS. Motor neuron disease and malignancy. *Muscle Nerve.* 2000;23:658–660.

Doença de célula do corno anterior – distúrbios infecciosos

Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, et al. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol.* 2006;60:286-300.

Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol.* 2007;6:171-181.

Solomon T, Willison H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:375-381

Lesões do nervo ou do plexo

Ferrante MA. Brachial plexopathies. *Muscle Nerve.* 2004;30:547-568.

Ferrante MA, Wilbourn AJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected brachial plexopathy. *Neurol Clin.* 2002;20:423-450.

Katirji B, Wilbourn AJ, Scarberry SL, Preston DC. Intrapartum maternal lumbosacral plexopathy. *Muscle Nerve.* 2002;26: 340-347.

Sureka J, Cherian RA, Alexander M, Thomas BP. MRI of brachial plexopathies. *Clin Radiol.* 2009;64:208-218.

Tavee J, Mays M, Wilbourn AJ. Pitfalls in the electrodiagnostic studies of sacral plexopathies. *Muscle Nerve.* 2007;35:725-729.

van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol.* 2011;10:315-322.

Watts GD, O'Briant KC, Borreson TE, Windebank AJ, Chance PF. Evidence for genetic heterogeneity in hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology.* 2001;56:675-678.

Wilbourn AJ:. Plexopathies. *Neurol Clin.* 2007;25:139-171.

Distúrbios de nervos periféricos – polineuropatia

Amato AA, Collins MP. Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol.* 1998;18:125-144.

Bedlack RS, Vu T, Hammans S, et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2004;29:364-368.

Bolton CF, Young GB. Neurological complications in critically ill patients. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine.* 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008: 981-997.

Burns TM, et al. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin.* 2007;25:89-113.

Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;75:818-825.

Donofrio PD. Immunotherapy of idiopathic inflammatory neuropathies. *Muscle Nerve.* 2003;28:273-292.

Dyck PJ, Thomas PK (eds). *Peripheral Neuropathy.* 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2005.

Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve.* 2007;35: 273-290.

Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve.* 2001;24:54-58.

Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain--Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:433-438

Manji H. Neuropathy in HIV infection. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:589-592.

Nicholson GA. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies: clinical and molecular advances. *Muscle Nerve.* 2006;33:589-597.

Ouvrier RA, McLeod JG, Pollard JD. *Peripheral Neuropathy in Childhood.* London, UK: MacKeith Press; 1999.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet.* 2010;375:924-937.

Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 1999;22:800-822.

Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med.* 1998;338:1601-1607.

Van der Meche FG, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2000;2:507-516.

Vucic S, et al. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* 2009;16:733-741.

Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve.* 2007;35:691-711.

Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve.* 2007;36:144-166.

Distúrbios de nervos periféricos – mononeuropatia múltipla

Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve.* 2003;27:285-296.

Lacomis D, Zivkovi SA. Approach to vasculitic neuropathies. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2007; 9:265-276.
Lefaucheur JP, Gregson NA, Gray I, von Raison F, Bertocchi M, Créange A. A variant of multifocal motor neuropathy with acute, generalised presentation and persistent conduction blocks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1555-1561.
Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve.* 2005;31:663-680.
Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2003;27:117-121.
Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue disease. *Muscle Nerve.* 2001;24:154-169.
Sederholm BH. Treatment of chronic immune-mediated neuropathies: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy, and the Lewis-Sumner syndrome. *Semin Neurol.* 2010;30:443-456.
Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve.* 2000;23:900-908.
Thomson RM, Parry GJ. Neuropathies associated with excessive exposure to lead. *Muscle Nerve.* 2006;33:732-741.
Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000;48:919-926.

Distúrbios de nervos periféricos – mononeuropatia simples

Baima J, Krivickas L. Evaluation and treatment of peroneal neuropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008:1:147-153.
Bodénez C, Bernat I, Willer JC, Barré P, Lamas G, Tankéré F. Facial nerve decompression for idiopathic Bell's palsy: report of 13 cases and literature review. *J Laryngol Otol.* 2010;124:272-278.
De Diego JI, Prim MP, De Sarriá MJ, Madero R, Gavilán J. Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope.* 1998;108:573-575.
Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, et al. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol.* 2003;24:948-951.
Quant EC, Jeste SS, Muni RH, Cape AV, Bhussar MK, Peleg AY. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3354.
Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve.* 2000;23:863-873.
Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess.* 2009;13:iii-iv, ix-xi 1-130.

Distúrbios da transmissão neuromuscular

Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;68:2144-2149.
Chalk C, Benstead TJ, Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD008123.
Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM.* 2009;102:97-107.
Engel AG (ed). *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders.* Oxford: Oxford University Press; 1999.
Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:489-495.
Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.
Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve.* 2010;41:593-598.
Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve.* 2006;33:445-461.
Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007;261:127-133.
Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:212-217.
Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8:475-490.
Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2001;3:127-131.
Okumura M, Inoue M, Kadota Y, et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today.* 2010;40:102-107.
Pourmand R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Front Neurol Neurosci.* 2009;26:120-125.
Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1363-1375.
Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43:428-435.
Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:850-857.
Vincent A, Beeson D, Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission. *Eur J Biochem.* 2000;267:6717-6728.

Distúrbios miopáticos – distrofias musculares

Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve.* 2007;36:424-435.

Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol.* 2009;9:314-323.
Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9:77-93.
Bushby K, Lochmuller H, Lynn S, Straub V. Interventions for muscular dystrophy: molecular medicines entering the clinic. *Lancet.* 2009;374:1849-1856.
Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000;23:1456-1471.
Gregorevic P, Chamberlain JS. Gene therapy for muscular dystrophy—a review of promising progress. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:803-814.
Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmüller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:576-584.
Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, de Die-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:479-492.
Kapsa R, Kornberg AJ, Byrne E. Novel therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol.* 2003;2:299-310.
Katz JS, Rando TA, Barohn RJ, et al. Late-onset distal muscular dystrophy affecting the posterior calves. *Muscle Nerve.* 2003;28:443-448.
Kirschner J, Bonnemann CG. The congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Arch Neurol.* 2004;61:189-199.
Lemmers RJLF, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science.* 2010;329:1650-1653.
Lenoir T, Guedj N, Boulu P, Guigui P, Benoist M. Camptocormia: the bent spine syndrome, an update. *Eur Spine J.* 2010;19:1229-1237.
Manzur AY, Muntoni F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:706-714.
Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000;23:1789-1799.
Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. Gene therapy for muscle disease. *Exp Cell Res.* 2010;316:3087-3092.
Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:577-583.
Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2:731-740.
Rodino-Klapac LR, Chicoine LG, Kaspar BK, Mendell JR. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: expectations and challenges. *Arch Neurol.* 2007;64:1236-1241.
Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2010;120:343-358.
Tawil R, Van Der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2006;34:1-15.
Trollet C, Athanasopoulos T, Popplewell L, Malerba A, Dickson G. Gene therapy for muscular dystrophy: current progress and future prospects. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:849-866.

Distúrbios miopáticos – miopatias congênitas

Oldfors A, Tulinius M. Mitochondrial encephalomyopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:217-227.
Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular dis-orders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:943-953.
Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol.* 2003;250:267-277.
Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Arch Neurol.* 2010;67:19-24.
Vu TH, Hirano M, DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Neurol Clin.* 2002;20:809-839.

Distúrbios miopáticos – distúrbios miotônicos

Fournier E, Viala K, Gervais H, et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol.* 2006; 60:356-365.
Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 2008;358:2688-2697.
Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2010;74:1441-1448.
Matthews E, Fialho D, Tan SV, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain.* 2010;133:9-22.
Michel P, Sternberg D, Jeannet PY, et al. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders. *Muscle Nerve.* 2007;36:643-350.
Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve.* 2008;37:293-299.
Raja Rayan DL, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:466-476.
Ranum LPW, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet.* 1998;19:196-198.
Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT 3rd. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol.* 1994;35: 269-272.
Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004762.
Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:358-367.
Verkman AS, Galietta LJ. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:153-171.

Distúrbios miopáticos – miopatias inflamatórias

Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1186-1193.
Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve.* 2005;32:247-260.

Blijham PJ, Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Van Engelen BG, Zwarts MJ. Muscle-fiber conduction velocity and electromyography as diagnostic tools in patients with suspected inflammatory myopathy: a prospective study. *Muscle Nerve.* 2004;29:46-50.

Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. *Muscle Nerve.* 2004;29:191-197.

Dalakas MC. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. *Semin Neurol.* 2003;23:199-206.

Dalakas MC. Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology.* 2006;66(suppl 1): S33-S38.

Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971-982.

Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:493-515.

Figarella-Branger D, Civatte M, Bartoli C, Pellissier JF. Cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *Muscle Nerve.* 2003;28:659-682.

Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.

Grogan PM, Katz JS. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:155-161.

Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A, Espigol-Frigolé G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2009;169:1839-1850.

Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:143-158.

Lloyd TE. Novel therapeutic approaches for inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:658-664.

Mastaglia FL. Treatment of autoimmune inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:507-509.

Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve.* 2003;27:407-425.

Needham M, Mastaglia FL, Garlepp MJ. Genetics of inclusion-body myositis. *Muscle Nerve.* 2007;35:549-561.

Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology.* 2000;55:296-298.

Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 1998;21:1668-1672.

Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue disease. *Muscle Nerve.* 2001;24:154-169.

Simpson DM, Citak KA, Godfrey E, Godbold J, Wolfe DE. Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine: can their effects be distinguished? *Neurology.* 1993;43:971-976.

Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2000;247:22-28.

Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004;36:377-381.

Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:208-215.

Distúrbios miopáticos – miopatias metabólicas

Alkaabi JM, Mushtaq A, Al-Maskari FN, Moussa NA, Gariballa S. Hypokalemic periodic paralysis: a case series, review of the literature and update of management. *Eur J Emerg Med.* 2010;17:45-47.

Barahona MJ, Vinagre I, Sojo L, Cubero JM, Pérez A. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and literature review. *Clin Med Res.* 2009;7:96-98.

Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet.* 2008;63:3-23.

Platt D, Griggs R. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:524-531.

Distúrbios miopáticos – miopatias endócrinas

Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Front Neurol.* 2011;2:49.

Distúrbios miopáticos – miopatias induzidas por fármacos

Bannwarth B. Drug-induced myopathies. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1:65-70.

Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:832-838.

Fernandez-Solà J, Preedy VR, Lang CH, et al. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:1953-1962.

Search Collaborative Group, SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359:789-799.

Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681-1690.

Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:213-220.

Distúrbios miopáticos – miopatia de doença crítica

Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve.* 2000;23:1875-1878.

Pati S, Goodfellow JA, Iyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J.* 2008;84:354-360.

Distúrbios miopáticos – mioglobinúria

Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:749-756.

Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:568-577.

Estados de hiperatividade da unidade motora

Alexopoulos H, Dalakis MC. A critical update on the immunopathogenesis of stiff person syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010;40: 1018-1025.

Auger RG. Diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle Nerve.* 1994;17:1250-1263.

Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006;5:513-524.

Brown P, Marsden CD. The stiffman and stiffman--plus syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;246:648-652.

Duddy ME, Baker MR. Stiff person syndrome. *Front Neurol Neurosci.* 2009;26:147-165.

Gerschlager W, Brown P. Effect of treatment with intravenous immunoglobulin on quality of life in patients with stiff-person syndrome. *Mov Disord.* 2002;17:590-593.

Hart IK. Acquired neuromyotonia: a new autoantibody--mediated neuronal potassium channelopathy. *Am J Med Sci.* 2000;319:209-216.

Harvey RJ, Topf M, Harvey K, Rees MI. The genetics of hyperekplexia: more than startle! *Trends Genet.* 2008;24:439-447.

Holmøy T, Geis C. The immunological basis for treatment of stiff person syndrome. *J Neuroimmunol.* 2011;231:55-60.

Katzberg HD, Khan AH, So YT. Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:691-696.

Lohmann T, Londei M, Hawa M, Leslie RD. Humoral and cellular autoimmune responses in stiff person syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:215-222.

Maddison P. Neuromyotonia. *Pract Neurol.* 2002;2:225-229.

Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord.* 2002;17:853-866.

Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve.* 2005;32:431-442.

Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, et al. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:202-210.

Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM.* 2002;95:493-500.

Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational anti-bodies define a continuum of autoimmune neuro-muscular hyperexcitability. *Muscle Nerve.* 2002;26:702-707.

Vincent A. Understanding neuromyotonia. *Muscle Nerve.* 2000;23:655-657.

Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: Differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord.* 2011;26:1582-1592.

10 Distúrbios sensoriais

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

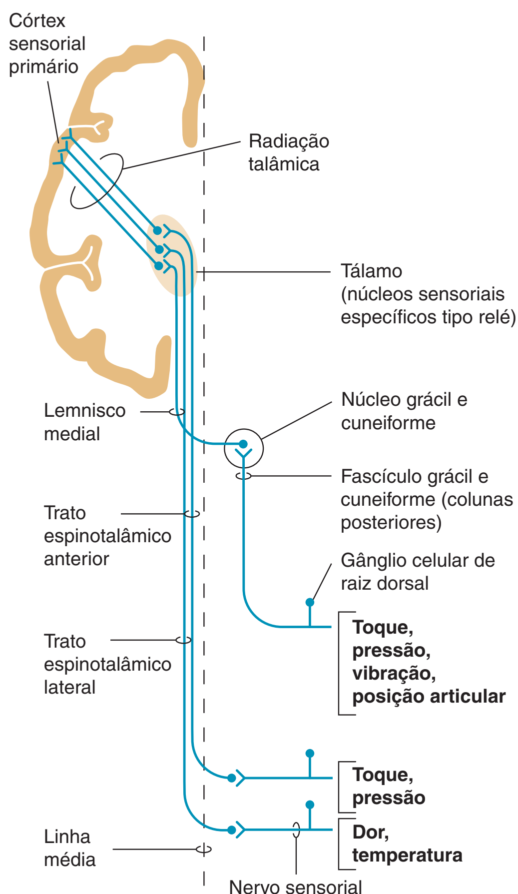
Uma verificação da anatomia funcional dos componentes sensoriais do sistema nervoso é essencial para a interpretação correta da história e dos sinais clínicos de pacientes com distúrbios da **sensibilidade somática**. O termo, da forma como foi usado aqui, inclui a sensibilidade tátil, vibratória, postural, dolorosa, térmica e as funções mais complexas que se baseiam nestas modalidades sensoriais primárias (p. ex., discriminação de dois pontos, estereognosia, grafestesia); o termo exclui os **sentidos especiais**, como olfato, visão, paladar e audição.

ANATOMIA FUNCIONAL DAS VIAS SENSORIAIS SOMÁTICAS

A via sensorial entre os tecidos periféricos (p. ex., pele ou articulações) e o córtex cerebral envolve três neurônios e duas sinapses centrais (**Figura 10-1**).

Os **neurônios sensoriais de primeira ordem** dos membros e do tronco têm corpos celulares nos **gânglios radiculares dorsais**. Cada um desses neurônios envia um processo periférico, que termina em uma terminação nervosa livre ou em receptores sensoriais encapsulados, e um processo central, que entra na medula espinal. Os **receptores sensoriais** são relativamente especializados em sensações particulares e, além das terminações nervosas livres (dor) incluem corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Merkel e células pilosas (táteis); bulbos terminais de Krause (frio) e corpúsculos de Ruffini (calor). Neurônios sensoriais de primeira ordem fazem sinapse centralmente, em um lugar que depende do tipo de sensibilidade. Fibras que medeiam a sensibilidade tátil, a pressão ou a sensibilidade postural nos membros e no tronco ascendem nas **colunas posteriores** da medula espinal até a medula oblonga, onde fazem sinapse com os **núcleos grácil** e **cuneiforme**. Outras fibras que medeiam a sensibilidade tátil e aquelas que servem à sensibilidade dolorosa e térmica nos membros e no tronco fazem sinapse nos **cornos posteriores** da medula espinal, particularmente na **substância gelatinosa**. Neurônios sensoriais de primeira ordem da face, que têm seus corpos celulares no gânglio trigeminal (gânglio de Gasser), trafegam no nervo trigêmeo (V) e entram na ponte. As fibras que medeiam a sensibilidade tátil da face e a pressão fazem sinapse no **núcleo sensorial principal do nervo trigêmeo (V)**, enquanto aquelas que transmitem a dor e a temperatura fazem sinapse no **núcleo espinal do nervo trigêmeo (V)**.

Neurônios de segunda ordem, com corpos celulares nos núcleos grácil e cuneiforme, cruzam a linha média e sobem no **lemnisco medial**. Neurônios sensoriais de segunda ordem que se originam nos cornos posteriores da medula espinal cruzam a linha média e sobem na parte anterolateral da medula: fibras que medeiam o tato trafegam para cima no **trato espinotalâmico anterior**. Neurônios sensoriais de segunda ordem dos membros e do tronco se unem no tronco cerebral às fibras provenientes da face: aquelas que medeiam a sensibilidade tátil e a pressão projetam-se do núcleo sensorial do nervo trigêmeo (V) pelo **lemnisco trigeminal** e aquelas que transportam a



▲ **Figura 10-1** Vias sensoriais transportando as sensibilidades tátil, da pressão, vibratória, postural articular, dolorosa e térmica. (Reproduzida com permissão de Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

sensibilidade dolorosa e térmica da face projetam-se do núcleo espinal do nervo trigêmeo (V), pelo **trato trigeminotalâmico**, para o **tálamo** ipsilateral. No tálamo, as fibras do lemnisco medial e as fibras espinotalâmicas fazem sinapse no **núcleo ventral posterolateral** (**VPL**); as fibras espinotalâmicas também fazem sinapse no **núcleo ventral posteroinferior** (**VPI**) e nos **núcleos intralaminares** (**ILa**); e as fibras no lemnisco trigeminal e no trato trigeminotalâmico fazem sinapse no **núcleo ventral posteromedial** (**VPM**). Além disso, neurônios sensoriais espinotalâmicos de segunda ordem emitem colaterais para a formação reticular.

Neurônios sensoriais de terceira ordem projetam-se do tálamo para o córtex cerebral ipsilateral. Fibras de VPL, VPI e VPM trafegam principalmente para o **córtex somatossensorial primário** no giro pós-central; fibras de ILa também projetam-se para o estriado, o giro do cíngulo e o córtex pré-frontal.

HISTÓRIA

Distúrbios sensoriais podem consistir em perda da sensibilidade, sensações anormais ou dor. O termo **parestesia** é usado para definir sensações espontâneas anormais, como queimação, formigamento, alfinetadas e agulhadas. A designação **disestesia** refere-se a qualquer sensação desagradável produzida por um estímulo que, normalmente, é doloroso. O termo dormência muitas vezes é usado por pacientes para descrever uma sensação de peso, fraqueza ou amortecimento na parte do corpo afetada, podendo, algumas vezes, significar qualquer comprometimento sensorial; o significado da palavra deve ser esclarecido sempre que for usada.

Ao obter-se uma história de queixas sensoriais, é importante determinar quanto aos sintomas: sua localização; o modo de início e a progressão; se têm natureza constante ou episódica; quais os fatores específicos que os produzem, aliviam ou aumentam, e se existem quaisquer sintomas acompanhantes.

A **localização** dos sintomas pode fornecer uma pista sobre sua origem. Por exemplo, distúrbios sensoriais envolvendo todos os membros sugerem uma neuropatia periférica, lesão medular ou do tronco cerebral, ou distúrbio metabólico como a síndrome de hiperventilação. O envolvimento de um membro inteiro ou de um lado do corpo sugere lesão central (cerebral ou medular). Uma lesão hemisférica ou do tronco cerebral pode levar a sintomas sensoriais lateralizados, mas a face costuma estar afetada. Além disso, podem existir outros sintomas e sinais, como afasia, apraxia e defeitos de campos visuais com doença hemisférica ou disartria, fraqueza, vertigem, diplopia, desequilíbrio e ataxia com distúrbios do tronco cerebral. O envolvimento de parte de um membro ou de uma região discreta do tronco indica a possibilidade de uma lesão de nervo ou raiz nervosa, dependendo da distribuição precisa do comprometimento. Em uma lesão radicular, os sintomas podem estar relacionados aos movimentos do pescoço ou das costas, e a dor é significativa.

A **evolução** das queixas sensoriais fornece indicações de sua causa. Sintomas transitórios intermitentes ou repetitivos podem representar convulsões sensoriais, fenômenos isquêmicos ou distúrbios metabólicos, como os que acompanham uma hiperventilação. Sintomas intermitentes localizados, que ocorrem em um horário determinado, podem sugerir o diagnóstico ou um fator precipitante exógeno. Por exemplo, a dor e as parestesias da síndrome do túnel do carpo (compressão do nervo mediano junto ao punho) ocorrem à noite e costumam acordar o paciente.

EXAME SENSORIAL

Na investigação de queixas sensoriais, várias modalidades são testadas, e a distribuição de qualquer anormalidade é representada com referência especial ao território normal de raízes nervosas e nervos periféricos. A perda completa da sensibilidade tátil é a **anestesia**, a perda parcial é uma **hipoestesia**, e um aumento da sensibilidade é uma **hiperestesia**. Os termos correspondentes para a sensibilidade dolorosa são **analgesia**, **hipoalgesia** e **hiperalgesia** ou **hiperpatia**; o termo **alodinia** refere-se ao distúrbio de percepção de uma sensação trivial tátil, como a dor.

MODALIDADES SENSORIAIS PRIMÁRIAS

Tato leve

A percepção do tato leve é avaliada com um chumaço de algodão, que é colocado cuidadosamente sobre uma pequena região cutânea. O paciente encontra-se deitado calmamente, com os olhos fechados, e faz um sinal toda vez que percebe o estímulo. A percepção do tato leve depende de fibras que atravessam a coluna posterior da medula espinal, no fascículo grácil (perna) e cuneiforme (braço) ipsilateral (Figuras 10-1 e **10-2**), passando para o lemnisco medial do tronco cerebral (**Figura 10-3**), e de fibras no trato espinotalâmico anterior contralateral.

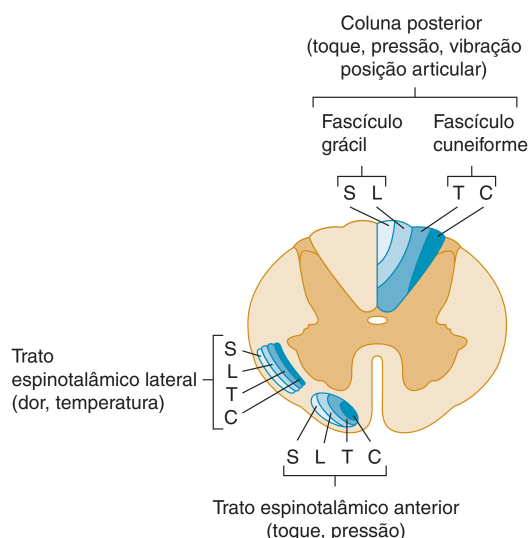
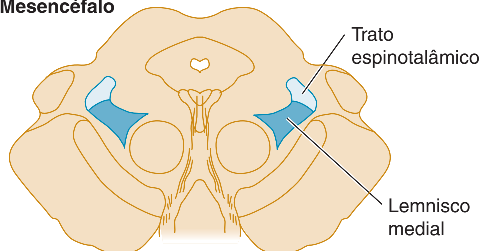
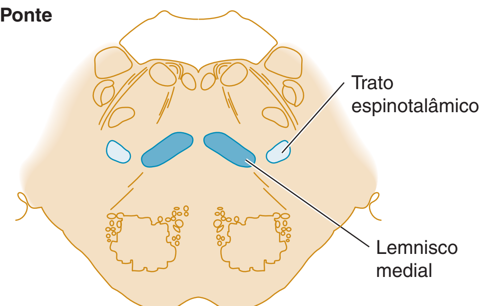


Figura 10-2 Localização e laminação das vias sensoriais na medula espinal. C (cervical), T (torácica), L (lombar) e S (sacral) indicam o nível de origem das fibras dentro de cada trato.





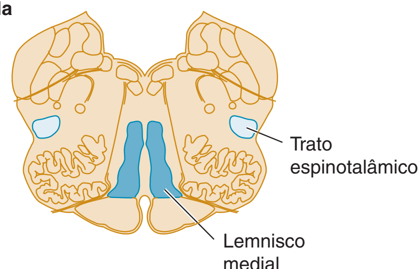


Figura 10-3 Vias sensoriais no tronco cerebral. Na medula, as fibras que transportam a sensibilidade térmica e dolorosa estão amplamente separadas das fibras do lemnisco medial que medeiam o tato e a pressão; essas vias convergem enquanto ascendem na ponte e no mesencéfalo.

Picada de alfinete e temperatura

A **picada de alfinete** é testada solicitando-se ao paciente que indique onde o alfinete (não uma agulha hipodérmica, que pode perfurar a pele, fazendo-a sangrar) é percebido como afiado ou rombudo. O alfinete deve ser descartado após sua utilização, devendo ser manuseado com cuidado, pois é uma potencial fonte de infecção. A percepção da pressão ou tátil por meio de pressão ou picada de alfinete não deve ser confundida com a percepção de um objeto afiado. A percepção da **temperatura** é avaliada pela colocação de recipientes contendo água quente e fria sobre a pele. Por conveniência, a sensação de frio pode ser testada aplicando-se um diapasão de metal em diferentes regiões, e o teste do calor geralmente é omitido em exame de rotina. A percepção da picada de alfinete e da temperatura depende da integridade dos

tratos espinotalâmicos laterais (Figuras 10-1 e 10-2). As fibras aferentes cruzam na frente do canal central, após terem subido dois a três segmentos de seu nível de entrada dentro da medula.

Pressão profunda

A sensibilidade de pressão profunda é avaliada pela pressão exercida sobre os tendões, como o tendão do calcâneo junto ao tornozelo.

Vibração

A sensibilidade vibratória é avaliada com um diapasão (128 Hz) em vibração, colocado sobre uma proeminência óssea; pede-se ao paciente que indique se sente a vibração mais do que uma simples pressão. Muitos indivíduos mais idosos e sadios têm comprometimento da sensibilidade vibratória abaixo dos joelhos.

Posição articular

A sensibilidade postural articular é testada solicitando ao paciente que indique a direção de pequenos movimentos passivos das articulações interfalângicas distais dos quirodáctilos e pododáctilos. Pacientes com comprometimento grave da sensibilidade postural articular podem apresentar movimentos lentos e contínuos dos dedos (**movimentos pseudoatetoides**) quando tentam, com os olhos fechados, manter as mãos estendidas. Para propósitos clínicos, considera-se que a sensibilidade postural articular e a capacidade de perceber a vibração dependem de fibras transportadoras nas colunas posteriores da medula, embora exista evidência de que isso não é estritamente verdadeiro para a vibração.

FUNÇÕES SENSORIAIS COMPLEXAS

Teste de Romberg

Solicita-se que o paciente assuma uma postura estável, com os pés juntos, os braços estendidos e os olhos fechados. Observa-se qualquer tendência a oscilar ou cair. O teste é positivo (anormal) quando a instabilidade aumenta acentuadamente durante o fechamento dos olhos, como ocorre, por exemplo, na *tabes dorsalis*. Um teste positivo é indicativo de comprometimento grosseiro da sensibilidade postural articular nas pernas.

Discriminação de dois pontos

A capacidade de distinguir o toque simultâneo de dois pontos vizinhos depende da integridade do sistema nervoso central e periférico, do grau de separação entre os dois pontos e da parte do corpo que está sendo estimulada. Solicita-se ao paciente que indique se está sendo tocado em um ou dois pontos, enquanto a distância entre os pontos é alterada para determinar a distância mais curta na qual ele é capaz de reconhecer os dois pontos diferentes. O limiar para uma discriminação de dois pontos é de 4 mm nas pontas dos dedos e de vários centímetros nas costas. Quando a função sensorial periférica está intacta, um comprometimento da discriminação de dois pontos sugere um distúrbio afetando o córtex sensorial.

Grafestesia, estereognosia e barognosia

Agrafestesia, a incapacidade de identificar um número traçado sobre a pele da palma da mão, a despeito de sensibilidade cutânea normal, indica uma lesão envolvendo o lobo parietal contralateral. O mesmo pode ser dito da incapacidade de distinguir entre diversas texturas ou agudezas de objetos pelo tato (**astereognosia**) ou da incapacidade de distinguir entre pesos diferentes (**abarognosia**).

Discriminação sensorial bilateral

Em alguns pacientes com sensibilidade aparentemente normal, a estimulação simultânea dos dois lados do corpo revela uma aparente negligência da (ou inatenção à) sensação de um lado, geralmente em decorrência de uma lesão cerebral contralateral subjacente.

ALTERAÇÕES SENSORIAIS E SEUS SIGNIFICADOS

É importante determinar a natureza e a distribuição de qualquer alteração sensorial. A incapacidade de encontrar evidência clínica de perda sensorial em pacientes com sintomas sensoriais nunca deve levar à consideração de que os sintomas têm, necessariamente, uma base psicogênica. Os sintomas sensoriais frequentemente se desenvolvem bem antes do início dos sinais sensoriais.

LESÕES DE NERVOS PERIFÉRICOS

Mononeuropatia

Em pacientes com uma lesão de um único nervo periférico, a perda sensorial geralmente é menor do que aquela prevista por razões anatômicas, em decorrência da sobreposição de nervos adjacentes. Além disso, dependendo do tipo de lesão, as fibras dentro de um nervo sensorial podem ser afetadas de forma diferente. Lesões compressivas, por exemplo, tendem a afetar preferencialmente as fibras grandes responsáveis pelo toque.

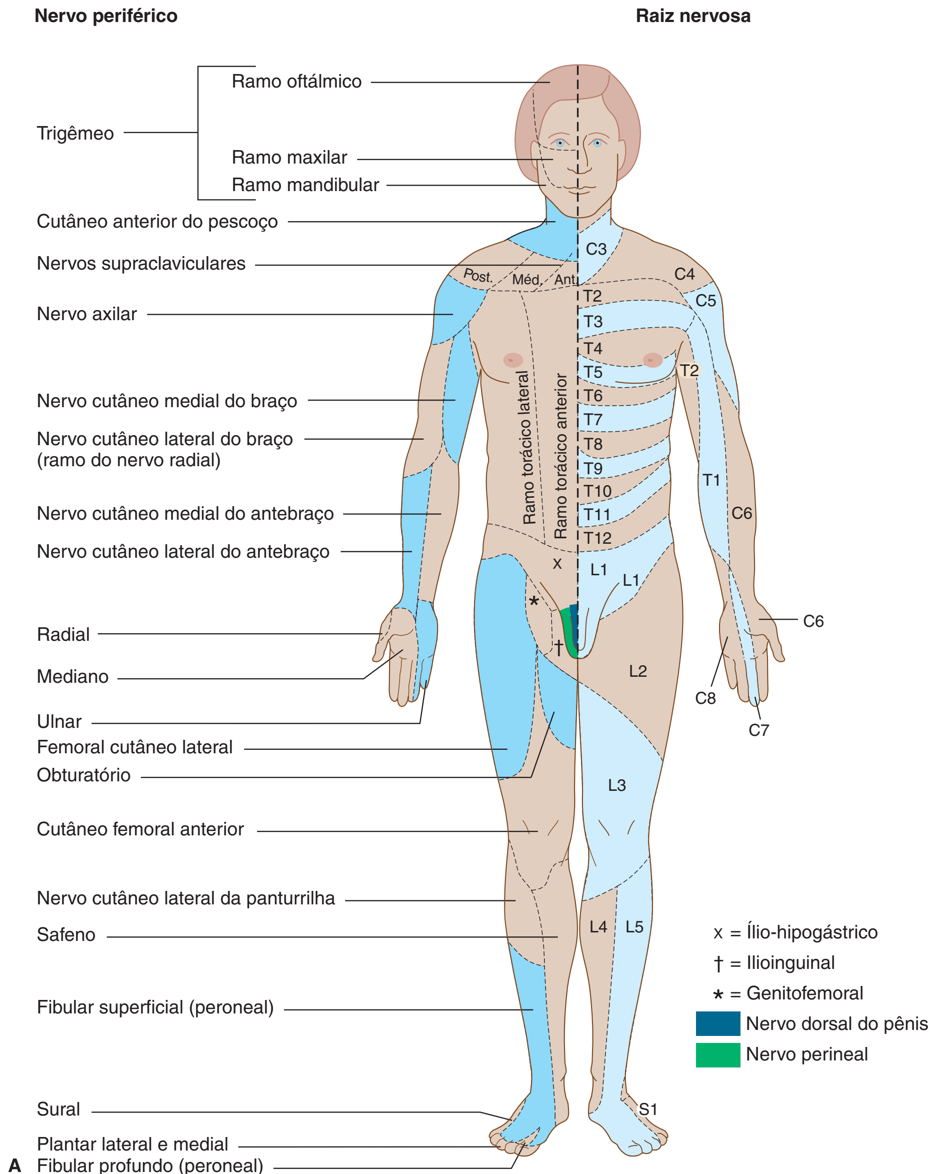
Polineuropatia

Em pacientes com polineuropatias, a perda sensorial em geral é simétrica e maior distalmente do que proximalmente – como sugerido pelo termo **perda sensorial em meia e em luva** ou **neuropatia comprimento-dependente**. Como regra geral, a perda terá progredido quase até os joelhos antes que as mãos co-

mecem a ser afetadas. Então, a perda sensorial pode estar acompanhada de déficit motor e alterações dos reflexos. Diabetes melito, amiloidose e alguns outros distúrbios metabólicos (p. ex., doença de Tangier, distúrbio recessivo caracterizado pela ausência quase total de lipoproteínas de alta densidade) envolvem preferencialmente as fibras nervosas responsáveis pela sensibilidade térmica e dolorosa; em uma neuropatia sensorial pura de fibras pequenas, os reflexos tendinosos não estão afetados e não ocorre déficit motor.

LESÕES RADICULARES

O envolvimento de raízes nervosas leva ao comprometimento da sensibilidade cutânea com padrão segmentar (**Figura 10-4**), mas, em decorrência da

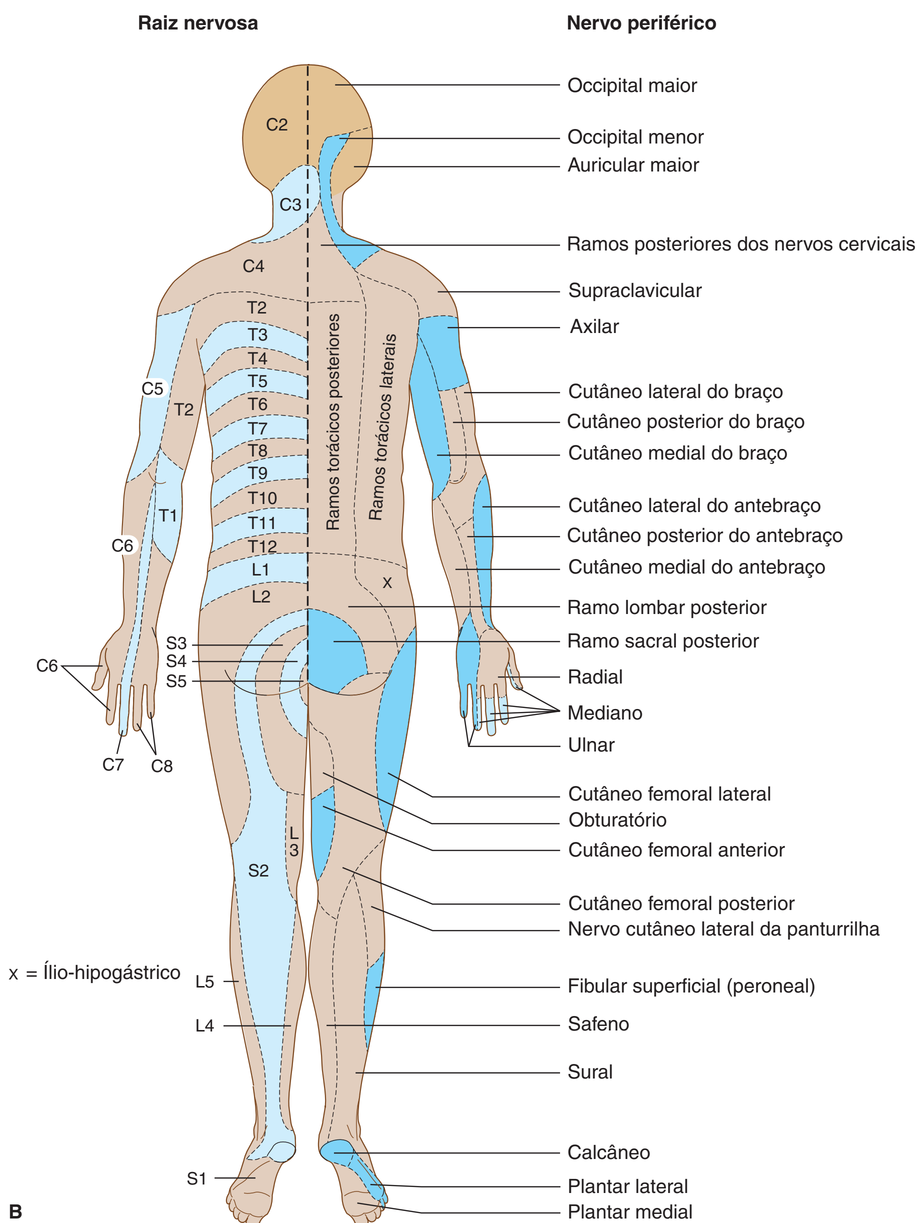


▲ **Figura 10-4** (**A**) Inervação cutânea (incidência anterior). A distribuição segmentar ou radical (raiz nervosa) é apresentada no lado esquerdo do corpo, e a distribuição de nervo periférico é apresentada no lado direito do corpo. (**B**) Inervação cutânea (incidência posterior). A distribuição segmentar ou radicular (raiz nervosa) é apresentada no lado esquerdo do corpo, e a distribuição de nervo periférico é apresentada no lado direito do corpo. Para detalhes dos nervos radial, mediano, ulnar, fibular (peroneal) e femoral, ver Apêndice.

sobreposição, em geral não ocorre perda de sensibilidade, a não ser que estejam afetadas duas ou mais raízes adjacentes. A dor é uma característica bem evidente em pacientes com lesões radiculares compressivas. Dependendo do nível afetado, pode haver perda dos reflexos tendinosos (C5-C6, bicipital e braquiorradial; C7-C8, tricipital; L3-L4, patelar; S1, tendão do calcâneo), e, quando existe envolvimento das raízes anteriores, pode haver fraqueza e atrofia muscular.

LESÕES MEDULARES

Em pacientes com uma lesão medular, pode haver um nível sensorial transverso. No entanto, as áreas fisiológicas de sensibilidade diminuída ocorrem junto à margem costal, sobre as mamas e virilha, e isso não deve ser considerado anormal. Portanto, o nível de um déficit sensorial afetando o tronco é melhor determinado pelo teste cuidadoso da sensibilidade na região das costas do que pelo exame do tórax e do abdome.



▲ **Figura 10-4** (*continuação*).

Lesão medular central

Na presença de uma lesão medular central, como ocorre na siringomielia, após um traumatismo e com certos tumores medulares, existe uma perda característica da sensibilidade dolorosa e térmica, poupando as outras modalidades. Essa perda é decorrente da interrupção de fibras que cruzam de um lado da medula para o trato espinotalâmico do outro lado. Tal perda normalmente é bilateral, mas pode ser assimétrica e envolver somente as fibras dos segmentos envolvidos. Ela pode ser acompanhada por uma fraqueza no neurônio motor inferior nos músculos supridos pelos segmentos afetados e, às vezes, por um déficit piramidal e da coluna posterior abaixo da lesão (**Figura 10-5**).

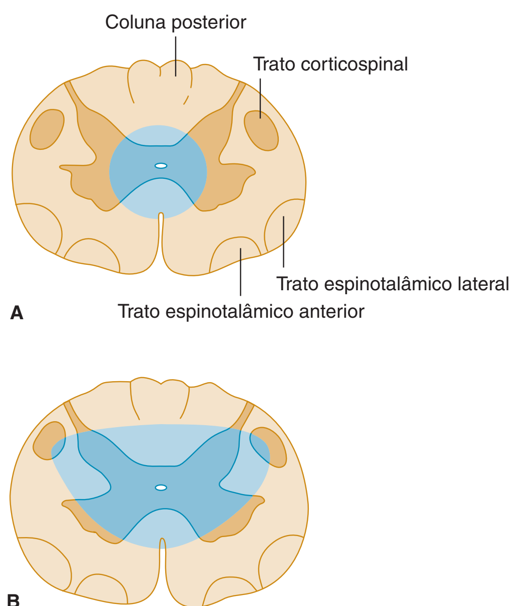


Figura 10-5 Lesão medular central (*em azul*) de extensão moderada (**A**) ou acentuada (**B**). As lesões menos extensas comprometem a sensibilidade térmica e dolorosa pela interrupção das fibras sensoriais que chegam, enquanto estas atravessam para o trato espinotalâmico contralateral; o envolvimento das células do corno anterior causa fraqueza em neurônio motor inferior. Estes déficits estão restritos aos dermátomos e músculos inervados pelos segmentos medulares envolvidos. Lesões mais extensas também produzem distúrbios da sensibilidade tátil, vibratória, de pressão e posição articular, em decorrência do envolvimento das colunas posteriores, e causam sinais piramidais em decorrência do envolvimento do trato corticospinal, afetando principalmente os braços (ver laminação do trato corticospinal na Figura 9-6). Estes déficits ocorrem abaixo do nível da lesão.

Lesão medular anterolateral

Lesões envolvendo a porção anterolateral da medula espinal (trato espinotalâmico lateral) podem causar um comprometimento contralateral da sensibilidade térmica e dolorosa nos segmentos abaixo do nível da lesão. O trato espinotalâmico é laminado, e as fibras dos segmentos sacrais são as mais externas. Lesões intrínsecas (intramedulares) da medula espinal muitas vezes poupam as fibras sacrais, enquanto lesões extramedulares, que comprimem a medula, tendem a envolver essas fibras, assim como as que se originam de níveis mais rostrais.

Lesão medular anterior

Com lesões destrutivas envolvendo predominantemente a porção anterior da medula espinal, a sensibilidade dolorosa e térmica fica comprometida abaixo do nível da lesão, que envolve o trato espinotalâmico lateral. Além disso, a fraqueza e a paralisia dos músculos supridos pelos segmentos medulares envolvidos resultam de lesão dos neurônios motores do corno anterior. No caso de uma doença mais extensa, o envolvimento dos tratos corticospinais nos funículos laterais pode causar um déficit piramidal abaixo da lesão. Existe uma preservação relativa da função da coluna posterior (**Figura 10-6**). Mielopatias isquêmicas, causadas pela oclusão da artéria espinal anterior, assumem a forma de lesões medulares anteriores.

Lesão de coluna posterior

Um paciente com uma lesão de coluna posterior pode se queixar de uma sensação de aperto ou semelhante a uma faixa nas regiões que correspondem ao nível do envolvimento medular e, algumas vezes, também existem queixas de parestesias (semelhantes a choques

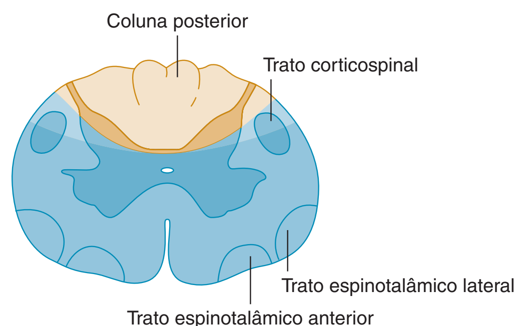


Figura 10-6 Lesão medular anterior (*em azul*), associada com oclusão da artéria espinal anterior. As características clínicas são similares àquelas observadas nas lesões medulares centrais graves (Figura 10-5B), exceto pelo fato de as funções sensoriais da coluna posterior serem poupadas e o defeito na sensibilidade dolorosa e térmica se estender para os níveis sacrais.

elétricos), que se irradiam para baixo nas extremidades durante a flexão do pescoço (**sinal de Lhermitte**). Existe perda da sensibilidade vibratória e posicional das articulações abaixo do nível da lesão, com preservação das demais modalidades sensitivas. O déficit pode lembrar aquele que resulta do envolvimento das grandes fibras nas raízes posteriores.

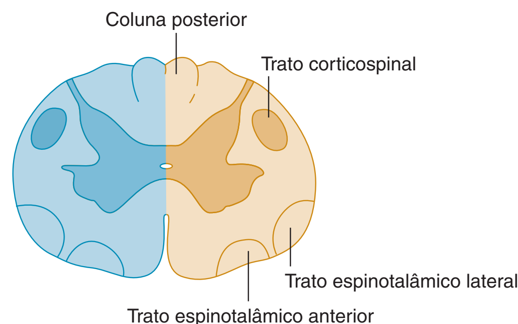
Hemissecção medular

A hemissecção lateral da medula leva à **síndrome de Brown-Séquard**. Abaixo da lesão, existe déficit piramidal ipsilateral e distúrbio da sensibilidade vibratória e da sensibilidade postural articular, com perda contralateral da sensibilidade dolorosa e térmica, que se iniciam dois ou três segmentos abaixo da lesão (**Figura 10-7**). Hiperalgesia e dor espontânea são, algumas vezes, evidentes ipsilateralmente.

LESÕES DO TRONCO CEREBRAL

Distúrbios sensitivos podem ser acompanhados por déficit motor, sinais cerebelares e paralisias de nervos cranianos, quando a lesão se encontra no tronco cerebral.

Em pacientes com lesões envolvendo o trato espinotalâmico na medula dorsolateral e na ponte, ocorre uma perda da sensibilidade dolorosa e térmica nos membros e no tronco do lado oposto do corpo. Quando tais lesões estão localizadas na medula, elas também costumam envolver o núcleo espinal do trigêmeo, comprometendo a sensibilidade dolorosa e térmica da face, no mesmo lado da lesão. O resultado é um **déficit sensorial cruzado**, que afeta a face e os membros contralaterais. Em contrapartida, lesões do trato espinotalâmico acima do núcleo espinal do trigêmeo afetam a face, os membros e o tronco contralateral à lesão. Nas lesões que afetam o lemnisco medial, existe perda do tato e da propriocepção do lado oposto do corpo. No tronco cerebral superior, o trato espinotalâmico e o lemnisco medial trafegam em conjunto, de modo que uma única lesão pode causar a perda de toda a sensibilidade superficial e profunda no lado contralateral do corpo (Figura 10-3).



▲ **Figura 10-7** Lesão medular (*em azul*) na síndrome de Brown-Séquard. A hemissecção da medula causa disfunção piramidal ipsilateral e comprometimento da função *sensorial* da coluna posterior abaixo do nível da lesão, além de comprometimento contralateral da sensibilidade térmica e dolorosa com um limite superior um pouco abaixo do nível da lesão.

LESÕES TALÂMICAS

As lesões talâmicas podem levar à perda ou ao comprometimento de todas as formas de sensibilidade no lado contralateral do corpo, e isto pode ter uma distribuição que difere da área com envolvimento sintomático. A dor espontânea, que algumas vezes pode ter uma qualidade especialmente desagradável, pode ocorrer no lado afetado. Os pacientes podem descrevê-la como queimação dilacerante, semelhante a facadas, mas muitas vezes têm dificuldade para caracterizá-la. Qualquer forma de estimulação cutânea pode levar a sensações dolorosas ou desagradáveis. Ocasionalmente, uma síndrome talâmica (**síndrome de Dejerine-Roussy**) pode resultar de lesões da substância branca do lobo parietal ou de lesões medulares, como será discutido adiante.

LESÕES DO CÓRTEX SENSORIAL

Doença limitada ao córtex sensorial compromete a função de discriminação sensitiva no lado oposto do corpo. Os pacientes nessa condição podem ser incapazes de localizar estímulos no lado afetado ou têm dificuldade de reconhecer a posição de diferentes partes do corpo. Também podem ser incapazes de reconhecer objetos pelo tato, ou de estimar seu tamanho, peso, consistência e textura. Distúrbios sensoriais corticais geralmente são mais evidentes nas mãos do que no tronco ou nas porções proximais dos membros.

DISTINÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS SENSORIAIS ORGÂNICOS E PSICOGÊNICOS

Distúrbios psicogênicos da sensibilidade podem estar associados com distúrbios psiquiátricos como o distúrbio de conversão. Eles podem tomar qualquer forma, mas estão mais frequentemente restritos à **perda da sensibilidade cutânea**. Podem, ainda, apresentar várias características.

A perda sensorial não orgânica não apresenta uma distribuição relacionada a qualquer **padrão neuroanatômico** específico. Ela pode circundar um ponto de referência ósseo ou envolver uma área definida por marcos de superfície, em vez de territórios nervosos. Na verdade, não é incomum que apresente uma perda aparente da sensibilidade em uma ou mais extremidades, com a margem ocorrendo circunferencialmente na axila ou na virilha; uma perda senso-

rial orgânica com tal tipo de margem não é comum. A perda orgânica da sensibilidade periférica sobre o tronco ou a face geralmente não se estende até a linha média, mas cessa 3 a 5 cm antes de alcançá-la, em decorrência da sobreposição da inervação dos dois lados; nos distúrbios não orgânicos, a perda sensorial costuma cessar precisamente na linha média.

Frequentemente, existe uma **transição súbita** entre as áreas de perda sensorial não orgânica e as áreas com sensibilidade normal. Nos distúrbios orgânicos, por sua vez, em geral existe uma área de sensibilidade alterada entre áreas insensíveis e áreas adjacentes com sensibilidade normal.

Nos distúrbios não orgânicos, pode existir uma **perda dissociada**, que é difícil de interpretar com uma base anatômica. Por exemplo, pode haver uma perda total da sensibilidade à picada de alfinete, mas a sensibilidade térmica estar preservada. Além disso, a despeito de aparente perda da função da coluna posterior, o paciente pode ser capaz de andar normalmente ou manter os braços estendidos, sem dificuldade ou sem movimentos pseudoatetoides.

Nos distúrbios não orgânicos, a sensibilidade **vibratória** pode estar prejudicada em um lado, mas não no outro lado de uma estrutura óssea da linha média, como o crânio ou o esterno. As sensações vibratórias são, de fato, conduzidas para os dois lados do osso, de modo que, mesmo existindo um distúrbio hemissensorial, as vibrações são percebidas de cada lado em pacientes com distúrbios orgânicos da sensibilidade.

Finalmente, deve-se notar que os distúrbios sensoriais, frequentemente, são **sugeridos** ao paciente pelo examinador. Tais achados podem ser especialmente enganosos, pois podem ser corretos do ponto de vista neuroanatômico. Uma abordagem útil é fazer o paciente realizar um esboço corporal com a extensão de qualquer distúrbio sensorial percebido, antes que um teste formal da sensibilidade seja feito.

LESÕES DE NERVOS PERIFÉRICOS

Os sintomas sensoriais geralmente são uma característica notável em pacientes com lesões de nervos periféricos (**Tabela 10-1**). O comprometimento sensorial pode ser em um padrão distal em meia e em luva em pacientes com polineuropatias, ou pode seguir o padrão individual de nervos periféricos em pacientes com mononeuropatias (Figura 10-4).

CLASSIFICAÇÃO

MONONEUROPATIA SIMPLES

Este termo significa envolvimento de um único nervo periférico.

Tabela 10-1 Causas de neuropatia periférica

Neuropatias inflamatórias idiopáticas
Polineuropatia idiopática aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
Neuropatias metabólicas e nutricionais
Diabetes
Outras endocrinopatias
Hipotireoidismo
Acromegalia
Uremia
Doença hepática
Deficiência de vitamina B_{12}
Neuropatias infecciosas e granulomatosas
Aids
Hanseníase
Difteria
Sarcoidose
Sepse e falência de múltiplos órgãos
Neuropatias vasculíticas
Vasculite necrosante sistêmica
Granulomatose de Wegener
Arterite de células gigantes
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia
Doença mista do tecido conectivo
Neuropatias neoplásicas e paraproteinêmicas
Compressão e infiltração por tumor
Síndromes paraneoplásicas
Paraproteinemias
Amiloidose
Neuropatias tóxicas e induzidas por drogas
Álcool
Medicamentos terapêuticos (ver Tabela 10-2)
Toxinas
Compostos orgânicos
Hexacarbonos
Organofosforados
Metais pesados
Arsênico
Chumbo
Tálio
Ouro
Platina
Triptofano (contaminante)
Neuropatias hereditárias
Idiopáticas
Neuropatias motoras e sensoriais hereditárias
Neuropatias sensoriais e autônomas hereditárias
Amiloidose familiar
Ataxia de Friedreich
Neuropatia hereditária com predisposição a paralisias de pressão
Metabólicas
Porfiria
Leucodistrofia metacromática
Doença de Krabbe
Abetalipoproteinemia
Doença de Tangier
Doença de Refsum
Doença de Fabry
Neuropatias por aprisionamento

MONONEUROPATIA MÚLTIPLA

Neste distúrbio, vários nervos individuais estão afetados, geralmente de modo aleatório e não contíguo. O exame clínico revela um déficit clínico atribuível ao envolvimento de um ou mais nervos periféricos isolados, exceto quando a mononeuropatia múltipla é extensa e os déficits resultantes se tornam confluentes.

POLINEUROPATIA

O termo *polineuropatia* caracteriza um distúrbio no qual a função de numerosos nervos periféricos está afetada ao mesmo tempo. Isto leva a um defeito simétrico, predominantemente distal, com perdas dos reflexos tendinosos, exceto quando existe o envolvimento seletivo de pequenas fibras. Algumas vezes, as polineuropatias são subclassificadas de acordo com o local primário no qual o nervo está afetado.

Nas **axonopatias distais** (**neuropatia axonal**), o axônio é o principal alvo patológico; a maioria das polineuropatias encontra-se nessa categoria.

Mielopatias (**neuropatias desmielinizantes**) são condições que envolvem a bainha de mielina ao redor do axônio. Esse distúrbio inclui polineuropatia idiopática aguda (síndrome Guillain-Barré), neuropatia inflamatória desmielinizante crônica, difteria, certos estados paraneoplásicos e paraproteinêmicos, além de diversas condições hereditárias, incluindo leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe e neuropatia motora e sensorial de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 3 (CMT-1 e 3).

Finalmente, certos distúrbios, denominados **neuronopatias**, afetam principalmente os corpos celulares de nervos no corno anterior da medula espinal ou gânglio de raiz dorsal. Exemplos são a neuropatia motora e sensorial hereditária 2 CMT, a neuropatia induzida por piridoxina e algumas síndromes paraneoplásicas.

ACHADOS CLÍNICOS

DISTÚRBIOS SENSORIAIS

O envolvimento de fibras sensoriais pode levar a dormência e distúrbio da sensibilidade; sensações anormais espontâneas, como dor e parestesia, e sensações alteradas como a hiperpatia (resposta amplificada a um estímulo normalmente doloroso).

Dor

A dor é uma característica importante de certas neuropatias, em especial quando **fibras pequenas** dentro dos nervos estão afetadas. O exato mecanismo de sua gênese não é claro. Polineuropatias associadas com dor importante incluem aquelas relacionadas a diabetes, alcoolismo, porfiria, doença de Fabry, amiloidose, artrite reumatoide e síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), assim como neuropatia sensorial hereditária dominante e neuropatia sensorial paraneoplásica. A dor também é uma característica de muitas neuropatias por aprisionamento e da plexopatia braquial idiopática.

Perda sensorial dissociada

Perda sensorial dissociada é o comprometimento de algumas modalidades sensoriais, como a dor e a temperatura, com a preservação de outras, como o tato leve, a sensibilidade vibratória e a sensibilidade postural articular. Embora a presença de uma perda sensorial dissociada frequentemente indique uma lesão medular, ela também ocorre na neuropatia amiloide, na neurite lepromatosa ou na neuropatia sensorial hereditária. A doença de **fibras pequenas** costuma estar associada com comprometimento desproporcionado da sensibilidade dolorosa e térmica, dor espontânea e disfunção autonômica. A doença de **fibras grandes** resulta em distúrbios da sensibilidade tátil, vibratória e postural articular, perda precoce dos reflexos tendinosos e sintomas motores importantes.

DÉFICITS MOTORES

O déficit motor que ocorre com uma lesão de nervo periférico consiste em fraqueza nos músculos inervados pelo nervo, em casos graves acompanhada de atrofia e fasciculação. Pode haver dificuldade na realização de tarefas finas; essa situação é agravada por qualquer perda sensorial acompanhante. Os achados clínicos refletem um déficit de neurônio motor inferior, e a distribuição desses sinais e a presença de alterações sensoriais e dos reflexos correspondentes sugerem que possam ser decorrentes de envolvimento do nervo periférico.

REFLEXOS TENDINOSOS

Estes reflexos estão comprometidos ou abolidos caso o arco reflexo esteja interrompido no lado aferente ou eferente (C5-C6, reflexo bicipital e braquiorradial; C7-C8, reflexo tricipital; L3-L4, reflexo patelar; S1, reflexo do tendão do calcâneo). Os reflexos do tendão do calcâneo em geral são os primeiros a serem perdidos em pacientes com polineuropatias, mas também podem estar ausentes em indivíduos idosos sadios.

DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS

Distúrbios autonômicos podem ser particularmente evidentes em algumas neuropatias periféricas – em especial na síndrome de Guillain-Barré e nas neuropatias relacionadas a diabetes, insuficiência renal, porfiria,

certos distúrbios neoplásicos ou amiloidose. Os sintomas incluem hipotensão postural, extremidades frias, comprometimento da sudorese termorreguladora, distúrbios da função vesical e intestinal, e impotência.

NERVOS DE TAMANHO AUMENTADO

O aumento palpável do tamanho dos nervos levanta a possibilidade de hanseníase, amiloidose, neuropatias motoras e sensoriais hereditárias, doença de Refsum, acromegalia ou polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica.

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

EVOLUÇÃO TEMPORAL

Uma **polineuropatia** que se desenvolve agudamente durante poucos dias em geral está relacionada a um processo inflamatório, como na síndrome de Guillain-Barré. Ela também pode estar relacionada a uma neoplasia subjacente, a infecções como a difteria, a distúrbios metabólicos como a porfiria aguda intermitente, ou à exposição a substâncias tóxicas como o tálio ou o fosfato de triortocresil. Uma atrofia crônica, com evolução gradual durante vários anos, é típica de muitas polineuropatias hereditárias ou metabólicas, mas também caracteriza polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica.

A **mononeuropatia** de início agudo pode ter origem traumática ou isquêmica, enquanto uma mononeuropatia que se desenvolve gradualmente pode estar relacionada a um aprisionamento (ou seja, compressão por estruturas anatômicas vizinhas) ou a um traumatismo menor recorrente.

IDADE DE INÍCIO

Uma **polineuropatia** que se desenvolve na infância ou na vida adulta jovem geralmente tem uma base hereditária, mas também pode estar relacionada a um distúrbio inflamatório subjacente. Uma polineuropatia que se desenvolve posteriormente durante a vida pode ser o resultado de um distúrbio metabólico, tóxico ou inflamatório ou de uma neoplasia subjacente.

Uma **mononeuropatia** que se apresenta no período neonatal pode ter origem durante o desenvolvimento ou ser decorrente de lesões relacionadas ao parto; um desenvolvimento mais tardio pode estar relacionado a aprisionamento ou lesão que, frequentemente, é determinada por motivos ocupacionais.

HISTÓRIA OCUPACIONAL

Várias **toxinas industriais** podem levar à neuropatia periférica, incluindo dissulfeto de carbono, *n*-hexano, óxido de etileno, brometo de metila, fosfato de triortocresil e certos outros organofosforados, DDT, arsênico, chumbo e tálio. A mononeuropatia, às vezes, é a primeira manifestação clínica de uma polineuropatia ocupacional, mas também pode se desenvolver em resposta a um aprisionamento ou traumatismo ocupacional menor recorrente. Por exemplo, a **síndrome do túnel do carpo** é mais comum em pessoas que realizam trabalho manual pesado ou que desenvolvem lesões decorrentes de movimentos repetitivos, como o resultado do uso do computador; uma lesão de ramo palmar profundo do nervo ulnar pode estar relacionada a uma pressão repetida sobre a palma da mão, por exemplo, pelo manuseio repetido de um grampeador ou pelo uso de equipamento pesado, como uma britadeira pneumática de pavimentação rodoviária.

HISTÓRIA MÉDICA

Distúrbios metabólicos

Uma neuropatia periférica pode estar relacionada a distúrbios metabólicos como diabetes melito, uremia, doença hepática, mixedema, acromegalia, leucodistrofia metacromática ou doença de Fabry. A neuropatia causada pelo diabetes é especialmente importante, podendo tomar a forma de uma mononeuropatia por aprisionamento, **mononeuropatia** isquêmica aguda, polineuropatia sensorimotora distal, polirradiculopatia motora proximal subaguda (amiotrofia diabética), radiculopatia toracoabdominal ou neuropatia autonômica.

Neoplasia

Uma neuropatia periférica também pode estar relacionada a uma neoplasia maligna subjacente. Os nervos periféricos, os nervos espinais e os plexos dos membros podem ser comprimidos ou infiltrados pela extensão de tumores primários ou linfonodos metastáticos. A doença neoplásica também pode levar a uma polineuropatia sensorial ou sensorimotora não metastática (**paraneoplásica**) ou a uma síndrome de Lambert-Eaton, um distúrbio da transmissão neuromuscular discutido no Capítulo 9.

Distúrbios do tecido conectivo

Certos distúrbios do tecido conectivo, especialmente poliarterite nodosa, artrite reumatoide, síndrome de Churg-Strauss e granulomatose de Wegener, podem estar associados com **mononeuropatia múltipla** ou, menos comumente, polineuropatia ou neuropatia craniana. A polineuropatia é mais comum no lúpus eritematoso sistêmico. Pacientes com artrite reumatoide são especialmente suscetíveis a desenvolver mononeuropatias por aprisionamento focal ou mo-

noneuropatias compressivas na vizinhança de articulações afetadas.

Aids

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) costuma estar associada com uma polineuropatia primariamente sensorial, simétrica e distal. O envolvimento do nervo periférico na Aids raramente assume a forma de uma polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda ou crônica, mononeuropatia múltipla ou neuropatia autonômica. As neuropatias também são observadas em pacientes com infecção assintomática pelo vírus 1 da imunodeficiência humana (HIV-1) e soroconversão HIV-1.

HISTÓRIA DE CONSUMO DE FÁRMACOS E ÁLCOOL

Alguns fármacos que podem causar neuropatia periférica encontram-se listados na **Tabela 10-2**; pode ocorrer o envolvimento seletivo de fibras motoras e sensoriais com alguns fármacos.

Tabela 10-2 Fármacos selecionados que induzem neuropatia periférica

Neuropatia sensorial
Cloranfenicol Cisplatina Docetaxel Piridoxina Taxol
Neuropatia predominantemente sensorial
Etambutol Hidralazina Metronidazol Misonidazol
Neuropatia motora
Dapsona Imipramina Sulfonamidas (algumas)
Neuropatia mista sensorial e motora
Amiodarona Cloroquina Dissulfiram Ouro Indometacina Isoniazida Nitrofurantoína Penicilamina Perexilina Fenitoína Talidomida Triptofano (contaminante) Vincristina

HISTÓRIA FAMILIAR

Certas polineuropatias têm uma base hereditária. Estas condições serão discutidas adiante neste capítulo, na seção sobre neuropatias hereditárias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As **polineuropatias periféricas** podem levar a um déficit motor ou sensorial, ou a ambos. A preservação da sensibilidade e dos reflexos tendinosos distingue o déficit motor que resulta de lesões piramidais puras, ou que está associado a atrofias musculares espinais, miopatias ou distúrbios da transmissão neuromuscular, daquele causado por envolvimento do nervo periférico. Outras características de distinção são discutidas no Capítulo 9.

As **mielopatias** são caracterizadas por um déficit piramidal abaixo do nível da lesão, assim como por uma perda sensorial distal. Na *tabes dorsalis*, frequentemente existe uma história de infecção sifilítica, e o exame revela outros sinais da sífilis. Além disso, a sensibilidade tátil está preservada.

As **radiculopatias** são distinguidas das neuropatias periféricas pela distribuição dos déficits motores ou sensoriais (Figura 10-4). A presença de dor na nuca ou nas costas, que irradia para as extremidades em uma distribuição radicular, também é sugestiva de uma lesão radicular.

INVESTIGAÇÕES

Estudos laboratoriais em pacientes com neuropatia periférica são dirigidos para a confirmação do diagnóstico e a revelação de qualquer causa subjacente.

A **eletromiografia** pode revelar evidência de denervação nos músculos afetados, podendo ser usada para determinar se algumas unidades motoras permanecem sob controle voluntário. **Estudos da condução nervosa** permitem que a velocidade de condução possa ser medida em fibras motoras e sensoriais. Com base no eletrodiagnóstico ou em estudos histopatológicos, as neuropatias periféricas podem ser divididas em neuropatias desmielinizantes ou axonais. Nas **neuropatias desmielinizantes**, a eletromiografia costuma mostrar pouca ou nenhuma evidência de denervação, mas existe bloqueio da condução ou diminuição acentuada da velocidade máxima de condução nos nervos afetados. Nas neuropatias axonais, a eletromiografia mostra que ocorreu denervação, especialmente distal, nas extremidades, mas a velocidade de condução nervosa máxima está normal ou apenas levemente diminuída.

Os estudos laboratoriais podem ser úteis para identificar a causa de um distúrbio de nervo periférico, incluindo hemograma completo, taxa de hemos-

sedimentação, ureia e creatinina, glicemia de jejum, vitamina B_{12}, proteína sérica, eletroforese de proteínas e imunoeletroforese, testes sanguíneos da função hepática e tireóidea, testes sorológicos para sífilis (FTA ou MHA-TP), fator reumatoide, anticorpo antinuclear e raio X de tórax. Dependendo das circunstâncias clínicas, podem ser necessários testes sorológicos para doença de Lyme, hepatite, infecção por HIV ou anticorpos paraneoplásicos. Estudos genéticos também podem ser necessários após aconselhamento genético apropriado.

Quando existe suspeita de causas tóxicas, pode ser necessária coleta de urina de 24 horas, seguida de análise para metais pesados; fragmentos de cabelos ou unhas podem ser analisados para arsênico. O exame de uma amostra de urina fresca para porfobilinogênio e ácido δ-aminolevulínico é necessário na suspeita de porfiria.

TRATAMENTO

TRATAMENTO ESPECÍFICO DA DOENÇA

O tratamento da causa subjacente pode limitar a progressão ou mesmo reverter a neuropatia. Tratamentos específicos da doença são discutidos posteriormente para os distúrbios individuais.

SUPORTE VENTILATÓRIO

A **função respiratória** deve ser cuidadosamente monitorada – em especial na polineuropatia idiopática aguda (síndrome de Guillain-Barré), na polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e na neuropatia diftérica – assim como devem ser feitos preparativos para ventilação assistida, caso a capacidade vital forçada alcance 15 mL/kg, a força inspiratória média chegue a −40 mmHg, a dispneia se torne evidente ou haja queda na saturação de oxigênio do sangue arterial.

PREVENÇÃO DE TRAUMATISMO

O cuidado de enfermagem é importante em pacientes com déficits motores ou sensoriais graves para prevenir **escaras de decúbito**, **contraturas periarticulares** e **lesão compressiva de nervo periférico**. Em pacientes com **disestesia** grave, pode ser usada uma estrutura metálica em arco para manter a roupa de cama afastada, evitando que áreas sensíveis da pele sejam tocadas.

Extremidades com **perda sensorial** devem ser protegidas de traumatismos pequenos repetidos, como lesão térmica, pois podem destruir tecidos. A temperatura de superfícies quentes deve ser verificada com uma parte do corpo na qual a sensibilidade esteja preservada, e o emprego de aquecedores de água deve ser reduzido para prevenir escaldaduras. A pele e as unhas devem ser tratadas meticulosamente.

ALÍVIO DA DOR

Pacientes com distúrbios sensoriais podem sofrer dores muito graves, que podem comprometer dramaticamente a qualidade de vida. O tratamento desse tipo de dor deve ter uma prioridade elevada.

Duloxetina (60 mg por via oral) ou **venlafaxina** (titulada até 75 mg 2 a 3 vezes ao dia na formulação de liberação prolongada do fármaco) frequentemente são úteis; ambas são inibidoras seletivas da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Pregabalina (150 mg diariamente, aumentados para 300 mg, após uma semana em doses divididas, até 600 mg por dia) também é particularmente útil para o alívio da dor neuropática.

Fenitoína, 300 mg/dia, **carbamazepina**, até 1.200 mg/dia, ou **mexiletina**, 600 a 900 mg/dia, podem, algumas vezes, aliviar a dor lancinante de certas neuropatias. Se a dor é mais constante, em queimação ou disestésica, a **amitriptilina**, 25 a 100 mg ao deitar, em geral é mais útil que os demais agentes tricíclicos.

Gabapentina (300 mg três vezes ao dia, com incrementos subsequentes dependendo da resposta e da tolerância) é eficaz no tratamento de vários distúrbios de dor neuropática; esta melhora da dor também pode ocorrer com **lamotrigina**, **topiramato** ou **valproato de sódio**, mas isso não foi bem documentado. A lamotrigina requer titulação lenta da dose para evitar erupções cutâneas e outras complicações. A gabapentina combinada à nortriptilina foi mais eficaz que cada fármaco administrado isoladamente para dor neuropática (neuropatia diabética ou neuralgia pós-herpética) em um estudo; consequentemente, o uso dessa combinação tem sido recomendado em pacientes que apresentaram somente uma resposta parcial a cada um dos fármacos administrado isoladamente e que requerem alívio adicional para a dor.

O uso tópico de capsaicina também é útil em síndromes de dor neuropática.

DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS

Sintomas disautonômicos podem ser problemáticos em várias polineuropatias, mas especialmente na polineuropatia diabética. Meias elásticas com cintura alta, suplementação dietética com sal e tratamento com fludrocortisona, 0,1 a 1 mg/dia por via oral, podem ajudar a melhorar a **hipotensão postural**, mas o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para evitar hipertensão quando está deitado. Outros medicamentos que podem ser úteis incluem clonidina, midodrina, di-hidroergotamina, octreotide ou β-bloqueadores. É útil instruir o paciente a dormir em uma posição semiereta em vez de inclinada, pois

os pacientes com disautonomia muitas vezes são incapazes de conservar sal e água quando deitados durante a noite.

POLINEUROPATIAS

NEUROPATIAS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS

POLINEUROPATIA IDIOPÁTICA AGUDA (SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ)

A síndrome de Guillain-Barré é uma polineuropatia aguda ou subaguda que pode seguir doença infecciosa leve, inoculações ou procedimentos cirúrgicos, podendo também ocorrer sem precipitantes evidentes. Evidências clínicas e epidemiológicas sugerem associação com infecção precedente por *Campylobacter jejuni*. Sua causa exata não está clara, mas parece ter uma base imunológica. Foi reconhecida uma forma neuronal e desmielinizante, com características clínicas e eletrofisiológicas diferentes. A forma **desmielinizante** é mais comum nos EUA, mas uma variante axonal é encontrada ocasionalmente (**neuropatia axonal sensorial motora aguda**). No Norte da China, costuma ocorrer uma forma axonal, denominada **neuropatia axonal motora aguda**.

Características clínicas

As características úteis para o diagnóstico da síndrome de Guillain-Barré estão resumidas na **Tabela 10-3**. Os pacientes costumam apresentar **fraqueza ascendente** simétrica, em geral começando nas pernas, que frequentemente está mais acentuada proximal do que distalmente e, algumas vezes, é tão grave que apresenta risco para a vida, principalmente se os músculos respiratórios ou a deglutição estiverem envolvidos. A atrofia muscular se desenvolve caso tenha ocorrido degeneração axonal. Queixas sensoriais, embora menos acentuadas que os sintomas motores, também são frequentes. Pode haver acentuada disfunção autonômica, com taquicardia, irregularidades cardíacas, labilidade da pressão arterial, sudorese comprometida, distúrbio da função pulmonar, distúrbios esfincterianos, íleo paralítico e outras anormalidades.

Investigações

O líquido cerebrospinal (LCS) frequentemente mostra uma anormalidade característica, denominada **dissociação citoalbuminológica**, com aumento da concentração proteica e celularidade normal; no entanto, as anormalidades podem não ser encontradas na primeira semana de doença. Os estudos eletrofisiológicos podem revelar acentuada diminuição da velocidade de condução motora e sensorial, ou denervação evidente e perda axonal. O tempo de evolução das alterações eletrofisiológicas não necessariamente apresenta paralelos com quaisquer desenvolvimentos clínicos. Quando existe suspeita de infecção por HIV pelo contexto clínico do desenvolvimento da neuropatia ou pela presença de fatores de risco importantes, devem ser feitos estudos sorológicos apropriados.

Tabela 10-3 Critérios diagnósticos para a síndrome de Guillain-Barré

Necessários para o diagnóstico
Fraqueza progressiva em mais de um membro Arreflexia distal com arreflexia proximal ou hiporreflexia
De apoio para o diagnóstico
Progressão por até quatro semanas Déficits relativamente simétricos Envolvimento sensorial leve Envolvimento de nervo craniano (especialmente VII) Recuperação começando em quatro semanas após cessar a progressão Disfunção autonômica Ausência de febre no início Aumento da proteína no LCS após uma semana Contagem de leucócitos no LCS $\leq 10/mm^3$ Condução nervosa lenta ou bloqueada por várias semanas
Contra o diagnóstico
Fraqueza acentuadamente assimétrica Disfunção vesical ou intestinal (no início ou persistente) Contagem de leucócitos no LCS > 50 ou de PMN $> 0/mm^3$ Nível sensorial bem demarcado
De exclusão para o diagnóstico
Envolvimento sensorial isolado Outra neuropatia que explique o quadro clínico

Adaptada de Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990; 27(suppl):S21-S24.

Tratamento

A **plasmaférese** parece reduzir o tempo necessário para a recuperação e pode diminuir a probabilidade de déficits neurológicos residuais. É melhor instituí-la precocemente, estando indicada em pacientes com comprometimento ou déficit respiratório rapidamente progressivo. **Imunoglobulina intravenosa** (400 mg/kg/dia durante cinco dias) parece ser igualmente eficaz e deve ser preferida à plasmaférese em adultos com instabilidade cardiovascular e em crianças; os dois tratamentos não são aditivos.

O tratamento é sintomático, com o objetivo de impedir complicações como insuficiência respiratória ou colapso vascular. Por esse motivo, os pacientes mais comprometidos devem ser tratados em Unidades de Tratamento Intensivo, em que existe aparelhagem disponível para monitoração e respiração assis-

tida, se necessário (p. ex., quando a capacidade vital forçada chega a 15 mL/kg, quando a força inspiratória atinge –40 mmHg, quando o paciente tem a respiração curta, ou quando existe uma queda da saturação de oxigênio no sangue). A reposição de volume ou o tratamento com agentes vasopressores algumas vezes são necessários para atuar contra a hipotensão, e a heparina em doses baixas pode ajudar a prevenir a embolia pulmonar.

Prognóstico

Os sinais e sintomas param de progredir em cerca de quatro semanas de doença. O distúrbio é autolimitante, e a melhora ocorre durante semanas ou meses após o início do quadro. Cerca de 70% dos pacientes se recuperam completamente, 25% permanecem com déficits neurológicos mínimos, e 5% morrem, geralmente como resultado de insuficiência respiratória. O prognóstico é pior quando existe evidência de infecção pelo *Campylobacter jejuni*, evolução mais lenta e uma recuperação menos completa também são mais prováveis quando a patologia primária é a degeneração axonal e não a desmielinização. Idade avançada, necessidade de suporte ventilatório ou início mais rápido do quadro também podem predizer um prognóstico pior.

POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica é clinicamente similar à síndrome de Guillain-Barré, exceto pelo fato de seguir uma evolução crônica progressiva ou uma evolução caracterizada por recaídas, sem melhora aparente dentro de seis meses após seu início. Sua causa é desconhecida. Suas características clínicas estão resumidas na **Tabela 10-4**.

O exame do LCS revela achados que lembram os da síndrome de Guillain-Barré. Os achados eletrofisiológicos indicam uma neuropatia desmielinizante com degeneração axonal sobreposta.

O distúrbio frequentemente é responsivo ao tratamento com **corticosteroides** (prednisona, 60 a 100 mg/dia durante 2 a 4 semanas, com redução gradual posterior para 5 a 20 mg em dias alternados), que pode ser mantido a longo prazo. O tratamento com **imunoglobulina intravenosa** (1 g/kg ao dia, durante dois dias, com uma infusão adicional única em três semanas, ou 400 mg/kg/dia durante cinco dias consecutivos para um total de 2 g, com ciclos subsequentes conforme necessário para a manutenção da melhora) é eficaz como tratamento inicial ou tardio. Quando usado como terapia inicial, o tratamento com imunoglobulina tem a vantagem de apresentar menos efeitos colaterais (mas apresenta custo maior) do que a prednisona. Seu exato modo de ação é desconhecido. A troca plasmática é outra terapia imunomoduladora eficiente, mas é mais difícil de administrar. Em pacientes não responsivos, o tratamento com azatioprina ou ciclofosfamida pode ser útil, mas as reivindicações de benefícios obtidos a partir desses agentes ou a partir de ciclosporina, interferon β ou interferon α ainda requerem confirmação por estudos aleatórios.

Tabela 10-4 Características clínicas de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica

	Porcentagem de pacientes
Fraqueza, hiporreflexia ou arreflexia	94
Extremidade distal superior	85
Extremidade distal inferior	85
Extremidade proximal superior	74
Extremidade proximal inferior	68
Músculos respiratórios	11
Pescoço	4
Face	2
Déficit sensorial ao exame	
Extremidade distal inferior	83
Extremidade distal superior	68
Parestesias	
Extremidade superior	79
Extremidade inferior	72
Face	6
Dor	
Extremidade inferior	17
Extremidade superior	15
Disartria	9
Disfagia	9
Impotência	4
Incontinência	2

Adaptada de Dyck PJ, et al. Chronic inflammatory polyradiculopathy. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:621-637.

NEUROPATIAS METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

DIABETES MELITO

O envolvimento de nervo periférico no diabetes é comum e pode ser caracterizado por polineuropatia, que tem um caráter misto (sensorial, motora e autonômica) em cerca de 70% dos casos, sendo pre-

dominantemente sensorial em cerca de 30% dos casos, mononeuropatia múltipla ou mononeuropatia simples (**Tabela 10-5**). Tais manifestações clínicas podem ocorrer isoladamente ou em qualquer combinação. A incidência de envolvimento nervoso periférico pode ser influenciada pelo controle adequado do diabetes, que deve ser otimizado em qualquer evento.

Características clínicas

A manifestação mais comum é a **polineuropatia** sensorial distal ou mista, que às vezes é diagnosticada erroneamente, antes de se tornar sintomática, pela presença de reflexos tendinosos deprimidos e comprometimento da sensibilidade vibratória nas pernas. Os sintomas costumam ser mais comuns nas pernas que nos braços e consistem em dormência, dor ou parestesias. Nos casos graves, existe uma perda sensorial distal em todos os membros, além de alguns distúrbios motores acompanhantes.

A **disautonomia** diabética leva a muitos sintomas, incluindo hipotensão postural, distúrbios do ritmo cardíaco, comprometimento da sudorese termorreguladora e distúrbios da função vesical, intestinal, gástrica e sexual.

A **mononeuropatia múltipla** costuma ser caracterizada por dor e fraqueza tem uma base vascular. O déficit clínico depende dos nervos afetados.

Tabela 10-5 Neuropatias associadas com diabetes

Tipo	Distribuição
Polineuropatia Mista sensorial, motora e autonômica Primariamente sensorial	 Simétrica, distal, membros inferiores > membros superiores
Mononeuropatia múltipla	Variável
Polirradiculopatia/ plexopatia (Amiotrofia diabética)	 Assimétrica, proximal (cintura pélvica e coxas)
Radiculopatia toracoabdominal	Tórax, abdome
Mononeuropatia simples Periférica Craniana	 Nervos ulnar, mediano, radial, lateral, cutâneo femoral, isquiático, fibular (peroneal), outros nervos Nervo oculomotor (III) > abducente (VI) > troclear (IV) Nervo facial (VII)

A **amiotrofia** diabética é decorrente de radiculoplexopatia, polirradiculopatia ou polirradiculoneuropatia. Dor, fraqueza e atrofia dos músculos da cintura pélvica e dos músculos da coxa são típicas, com reflexo do quadríceps ausente e pequena perda sensorial.

A **mononeuropatia simples** costuma ter um início abrupto e frequentemente é dolorosa.

No LCS, a proteína costuma encontrar-se aumentada na polineuropatia diabética e na mononeuropatia múltipla.

Prognóstico e tratamento

Não existe tratamento específico para as complicações de nervo periférico por diabetes, exceto quando o paciente apresenta neuropatia por aprisionamento, que pode se beneficiar de um procedimento descompressivo. O papel dos fatores de crescimento no tratamento ainda está sendo estudado. A dor é um problema para alguns pacientes e responde às medidas citadas anteriormente. A hipotensão postural pode responder a tratamento com suplementação salina, permanência em posição ereta para dormir, uso de meias elásticas de cintura alta e administração de fludrocortisona, 0,1 a 1 mg/dia, e midodrina (um agente α-adrenérgico), 10 mg três vezes ao dia. O restante do tratamento é sintomático. A amiotrofia diabética em geral melhora espontaneamente. É importante que o tratamento do diabetes seja otimizado.

OUTRAS ENDOCRINOPATIAS

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma causa rara de polineuropatia. Mais comumente, o hipotireoidismo está associado com neuropatia por aprisionamento, em especial a síndrome do túnel do carpo (aprisionamento do nervo mediano; ver adiante). A polineuropatia pode ser erroneamente diagnosticada em pacientes com fraqueza proximal em membros, causada pela miopatia hipotireóidea, ou em pacientes com um retardo do relaxamento de reflexos tendinosos, uma manifestação clássica de hipotireoidismo que é independente de neuropatia. Outras manifestações neurológicas do hipotireoidismo, como estado confusional agudo (Capítulo 4), demência (Capítulo 5) e ataxia cerebelar (Capítulo 8), são discutidas em outros momentos.

Acromegalia

A acromegalia também costuma produzir uma síndrome do túnel do carpo e, menos frequentemente, polineuropatia. Como muitos pacientes acromegálicos também são diabéticos, pode ser difícil determinar qual distúrbio é primariamente responsável pela polineuropatia em determinado paciente.

UREMIA

Uma polineuropatia sensorimotora simétrica, predominantemente do tipo axonal, pode ocorrer na uremia. Ela tende a afetar mais as pernas que os braços, sendo mais acentuada distal do que proximalmente. Pernas inquietas, cãibras musculares e "dor em ardência nos pés" foram associados à uremia. A extensão de cada distúrbio da função de nervo periférico parece estar relacionada com a gravidade do comprometimento da função renal. A neuropatia em si pode melhorar de modo acentuado com o transplante renal. A síndrome do túnel do carpo (ver adiante) também foi descrita em pacientes com doença renal, podendo se desenvolver distalmente de fístulas arteriovenosas colocadas no antebraço, para acesso durante a hemodiálise. Em pacientes submetidos a hemodiálise crônica, ela está relacionada à amiloidose e ao acúmulo da microglobulina β_2.

DOENÇA HEPÁTICA

A cirrose biliar primária pode levar à neuropatia sensorial, que provavelmente é do tipo axonal. Uma polineuropatia predominantemente desmielinizante pode ocorrer em pacientes com doença hepática crônica. Não parece existir qualquer correlação entre os achados neurológicos e a gravidade da disfunção hepática.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B_{12}

A deficiência de vitamina B_{12} está associada com muitas características de polineuropatia, incluindo comprometimento sensorial distal simétrico e comprometimento motor leve, além de perda dos reflexos tendinosos. Como existem controvérsias sobre a importância relativa da polineuropatia e da mielopatia no contexto dessa síndrome, a deficiência de vitamina B_{12} é considerada com mais detalhes adiante, na seção sobre mielopatias. Polirradiculoneuropatia, polineuropatia e mielopatia podem seguir cirurgia bariátrica e podem estar relacionadas a deficiências nutricionais, incluindo a vitamina B_{12} (mas não somente ela).

NEUROPATIAS INFECCIOSAS E GRANULOMATOSAS

AIDS

A neuropatia é uma complicação comum da infecção por HIV (**Tabela 10-6**); o envolvimento de nervos periféricos é observado na necropsia em cerca de 40% dos pacientes com Aids. A neuropatia pode ser consequência da infecção por HIV ou de uma infecção secundária por outros microrganismos (p. ex., citomegalovírus, vírus varicela-zóster, *Treponema pallidum*), pode ter uma base imunológica, estar relacionada a uma deficiência nutricional ou a uma medicação.

Uma polineuropatia sensorimotora simétrica ou predominantemente sensorial é a neuropatia mais comum associada com infecção por HIV-1. Os axônios, mais do que a mielina, estão primariamente afetados. A causa é desconhecida, mas em alguns pacientes a deficiência de vitamina B_{12} ou a exposição a drogas neurotóxicas pode ser parcialmente responsável. O HIV-1 raramente é identificado nos nervos afetados. Os sintomas sensoriais predominam e incluem dor e parestesias, que afetam principalmente os pés. A fraqueza é uma característica menor ou está ausente. A evolução em geral é progressiva. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, de *highly active antiretroviral therapy*) pode ser útil para melhorar a função sensitiva. A dor pode ser controlada de modo farma-

Tabela 10-6 Neuropatias associadas com Aids

Tipo	Estágio da infecção por HIV-1	Estado imunológico	Distribuição
Polineuropatia sensorimotora	Precoce ou tardio	Competente ou suprimido	Simétrica, distal, membros inferiores > membros superiores
Polineuropatia inflamatória desmielinizante	Precoce	Competente	Membros proximais > membros distais
Polirradiculopatia lombossacra	Tardio	Suprimido	Membros inferiores, esfíncteres
Mononeuropatia múltipla	Precoce ou tardio	Competente ou suprimido	Nervos cranianos (p. ex., nervo facial), nervos periféricos (p. ex., nervo fibular)
Mononeuropatia simples	Precoce	Competente	Nervos cranianos (p. ex., nervo facial), nervos periféricos (p. ex., nervo fibular)
Neuropatia autonômica	Precoce ou tardio	Competente ou suprimido	Difusa

cológico, como descrito anteriormente. A plasmaférese não é benéfica.

A **polineuropatia inflamatória desmielinizante** pode ocorrer precocemente na infecção por HIV-1, podendo apresentar uma evolução aguda ou crônica. A neuropatia pode ser imunomediada, mas algumas vezes resulta de infecção viral secundária direta, como a partir do citomegalovírus. Caracteriza-se por fraqueza proximal, algumas vezes distal, com menos distúrbios sensoriais acentuados, além de arreflexia ou hiporreflexia. O LCS é anormal, com uma concentração elevada de proteína e, frequentemente, uma pleocitose linfocítica (diferente da síndrome de Guillain-Barré ou da polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica em pacientes sem infecção por HIV-1). Alguns pacientes melhoram ou estabilizam espontaneamente, enquanto outros podem responder a corticosteroides, plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa.

A **polirradiculopatia lombossacra** ocorre mais tardiamente na evolução da infecção por HIV-1, em geral em pacientes com infecção oportunista prévia. Acredita-se que a causa seja uma infecção por citomegalovírus, pelo menos em alguns casos. As características clínicas costumam se desenvolver durante várias semanas, incluindo fraqueza progressiva e difusa nas pernas, dor nas costas, parestesias dolorosas dos pés e do períneo, arreflexia de extremidades inferiores e retenção urinária precoce. A evolução pode ser fulminante, com paralisia ascendente, levando à insuficiência respiratória, no entanto é mais benigna em alguns pacientes, em especial quando a etiologia é incerta. Os achados do LCS incluem pleocitose mononuclear ou polimorfonuclear, proteína elevada e glicose reduzida. Sempre é importante excluir linfomatose meníngea, compressão medular ou sífilis como causa subjacente, pois essas condições requerem tratamento específico e afetam o prognóstico. Pacientes com infecção por citomegalovírus podem responder ao ganciclovir, 2,5 mg/kg por via intravenosa a cada quatro horas, durante 10 dias; depois, 7,5 mg/kg/dia por via intravenosa 5 dias por semana. Uma abordagem alternativa é feita com foscarnet; em casos graves, podem ser administrados ambos os fármacos. Alguma piora nos dois primeiros dias de tratamento com ganciclovir não indica falha de tratamento. O LCS deve ser reexaminado após três semanas, para determinar se a contagem de células polimorfonucleadas diminuiu; se não houve diminuição, o ganciclovir deve ser trocado pela foscarnet.

A **mononeuropatia múltipla** afeta múltiplos nervos cranianos e periféricos, resultando em fraqueza focal e perda sensorial. Alguns casos podem ter uma base imunológica, enquanto outros resultam de causas neoplásicas ou infecciosas (p. ex., infecção por citomegalovírus) ou de vasculopatia. Na infecção precoce por HIV-1, a mononeuropatia múltipla pode ser um distúrbio autolimitado, restrito a um único membro, com estabilização ou melhora espontânea. Na evolução mais tardia da Aids, podem ser afetados múltiplos membros, de forma progressiva.

A **mononeuropatia simples** tende a ocorrer de forma aguda em uma infecção precoce por HIV-1, podendo levar a episódios de síncope, hipotensão ortostática, comprometimento da sudorese termorreguladora e diarreia. A disautonomia pode estar relacionada à patologia central ou periférica. O tratamento é sintomático (como discutido anteriormente para a neuropatia diabética).

A **neuropatia relacionada a medicamentos** pode resultar de tratamento com os fármacos antirretrovirais zalcitabina (ddC), didanosina (ddI) e estavudina (d4T). Esse tipo de neuropatia por nucleosídeo se desenvolve após cerca de quatro meses de tratamento, a não ser que outras condições coexistentes tornem o paciente mais suscetível. Trata-se de uma neuropatia sensorial axonal, caracterizada por formigamento distal, adormecimento e dor. Outros fármacos que podem estar associados com uma neuropatia em pacientes com Aids incluem isoniazida, etambutol vincristina, vimblastina, taxol, talidomida e as estatinas.

HANSENÍASE

A hanseníase é uma das causas mais frequentes de neuropatia periférica em todo o mundo. A neuropatia, por sua vez, é a manifestação mais incapacitante da hanseníase. O *Mycobacterium leprae* afeta a pele e os nervos periféricos, pois seu crescimento é facilitado pelas temperaturas mais frias presentes na superfície corporal.

Na **hanseníase tuberculoide**, a resposta imunológica é adequada para confinar a infecção a um ou mais retalhos cutâneos pequenos e seus nervos cutâneos e subcutâneos associados. Isso produz uma mácula ou pápula hipopigmentada, sobre a qual existe um distúrbio de sensibilidade, sendo que as sensibilidades térmica e dolorosa são as mais comprometidas. Pode ocorrer anidrose como resultado do envolvimento focal das fibras autônomas. Os déficits sensoriais ocorrem, frequentemente, na distribuição dos nervos digital, radial e auricular posterior, enquanto os achados motores em geral estão relacionados ao envolvimento do nervo ulnar ou fibular (peroneal). Os nervos envolvidos costumam estar aumentados em tamanho.

A **hanseníase lepromatosa** é um distúrbio mais disseminado, que produz uma polineuropatia simétrica, primariamente sensorial, que afeta a sensibilidade dolorosa e térmica de modo desproporcional. Sua distribuição é distinta pelo fato de envolver, preferencialmente, áreas corporais expostas (em especial orelhas, nariz, bochechas, superfícies dorsais das mãos, dos

antebraços e dos pés, e regiões laterais das pernas). Diferente da maioria das polineuropatias, a polineuropatia causada pela hanseníase tende a poupar os reflexos tendinosos. Achados associados incluem reabsorção de dígitos, úlceras tróficas, cianose e anidrose das mãos e dos pés.

O tratamento depende do tipo da hanseníase, mas normalmente envolve dapsona, rifampina e clofazimina. Devem ser seguidas as diretrizes mais recentes da World Health Organization (http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html). Nos EUA é possível obter mais informações do National Hansen´s Disease Program of the US Department of Health and Human Services (http://www.hrsa.gov)*.

DIFTERIA

O *Corynebacterium diphtheriae* infecta tecidos do trato respiratório superior e produz uma toxina que causa desmielinização dos nervos periféricos. Em cerca de um mês após a infecção, os pacientes podem desenvolver uma neuropatia de nervos cranianos, com comprometimento mais importante da acomodação ocular. A queixa de apresentação mais comum é a visão borrada. Os músculos extraoculares da face, do palato e da faringe e o diafragma também podem estar afetados, mas o reflexo pupilar à luz está conservado. A recuperação normalmente ocorre após várias semanas. Uma síndrome mais retardada, que costuma iniciar 2 a 3 meses após a infecção primária, se apresenta com uma polineuropatia sensorimotora distal simétrica. A maioria dos pacientes se recupera completamente. A neuropatia diftérica é discutida em mais detalhes no Capítulo 9.

* N. de R.T.: No Brasil, consulte o portal da saúde http://www.saude.gov.br.

SARCOIDOSE

A sarcoidose pode produzir uma mononeuropatia ou, raramente, uma polineuropatia. A mononeuropatia costuma envolver os nervos cranianos, especialmente o **nervo facial**, e, nesse caso, a síndrome resultante pode ser indistinguível da paralisia facial idiopática (paralisia de Bell). Em algumas instâncias, uma neuropatia de fibras pequenas leva à dor, disestesias e envolvimento autonômico. O raio X de pulmões e ossos e a determinação dos níveis séricos da enzima conversora da angiotensina são úteis para estabelecer um diagnóstico de sarcoidose. O tratamento com prednisona (60 mg/dia por via oral, seguidos de redução da dose) pode acelerar a recuperação.

SEPSE E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

Pacientes com sepse e falência de múltiplos órgãos podem desenvolver uma **polineuropatia de doença crítica**. Essa condição se manifesta primariamente com fraqueza, sendo, portanto, discutida no Capítulo 9.

NEUROPATIAS NA VASCULITE E DOENÇA VASCULAR DO COLÁGENO

Vasculites sistêmicas e doenças vasculares do colágeno podem produzir polineuropatia, mononeuropatia simples, mononeuropatia múltipla ou neuropatia por aprisionamento (**Tabela 10-7**).

Tabela 10-7 Neuropatias associadas com vasculite e doença vascular do colágeno

Doença	Polineuropatia	Mononeuropatia simples ou múltipla[1]	Neuropatia por aprosionamento[1]
Vasculite			
Vasculite necrosante sistêmica[2]	+	+	–
Granulomatose de Wegener	+	+	–
Arterite de células gigantes	–	+ (III, VI, IV)	–
Doença vascular do colágeno			
Artrite reumatoide	+	+	+ (M, U, R)
Lúpus eritematoso sistêmico	+	+	–
Síndrome de Sjögren	+	+ (V, III, VI)	+ (M)
Esclerose sistêmica progressiva	–	+ (V)	–
Doença mista do tecido conectivo	+	+ (V)	–

[1]Nervos comumente afetados: III, oculomotor; IV, troclear; V, trigêmeo; VI, abducente; M, mediano; R, radial; U, ulnar.
[2]Inclui poliarterite nodosa e síndrome de Churg-Strauss.
+, presente; –, ausente.

VASCULITE NECROSANTE SISTÊMICA

Este termo inclui poliarterite nodosa e angeítes alérgicas e granulomatose (**síndrome de Churg-Strauss**). A neuropatia ocorre em cerca de 50% dos pacientes, mais frequentemente como uma mononeuropatia múltipla, que pode se manifestar com dor de início agudo em um ou mais nervos cranianos ou periféricos. A polineuropatia sensorimotora simétrica distal é menos comum. O tratamento deve iniciar assim que o diagnóstico tenha sido feito; ele inclui prednisona, 60 a 100 mg/dia por via oral, e ciclofosfamida, 2 a 3 mg/dia por via oral.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

A granulomatose de Wegener está associada com mononeuropatia múltipla ou polineuropatia em até 30% dos casos. O tratamento é o mesmo da vasculite necrosante sistêmica.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

Este distúrbio é considerado em detalhes no Capítulo 6. Pode ocorrer uma mononeuropatia afetando os nervos cranianos que inervam os músculos extraoculares.

ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide leva à neuropatia por aprisionamento (mais comumente envolvendo o nervo mediano) em cerca de 45% dos pacientes e à polineuropatia sensorimotora simétrica distal em cerca de 30%. A mononeuropatia múltipla é uma característica frequente em casos complicados por uma vasculite necrosante.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Esta patologia é discutida no Capítulo 4 como causa de estados confusionais agudos. Uma neuropatia ocorre em até 20% dos pacientes. O padrão mais comum é uma polineuropatia sensorimotora distal e simétrica. Uma polineuropatia ascendente, predominantemente motora (síndrome de Guillain-Barré, ver anteriormente), também pode ocorrer, assim como uma mononeuropatia simples ou múltipla, que frequentemente afeta os nervos ulnar, radial, isquiático ou fibular (peroneal).

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren envolve os nervos periféricos em cerca de 20% dos casos. A polineuropatia sensorimotora distal e simétrica é mais comum; uma neuropatia por aprisionamento (afetando especialmente o nervo mediano) também é frequente, podendo ocorrer uma mononeuropatia múltipla.

ESCLERODERMIA E DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO

Esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia) e doença mista do tecido conectivo podem produzir mononeuropatia cranial, que frequentemente envolve o nervo trigêmeo (V).

NEUROPATIAS NEOPLÁSICAS E PARAPROTEINÊMICAS

COMPRESSÃO E INFILTRAÇÃO POR TUMOR

A compressão nervosa é uma complicação comum do mieloma múltiplo, do linfoma e do carcinoma. A invasão tumoral do epineuro pode ocorrer na leucemia, no linfoma e em vários cânceres, particularmente no carcinoma da mama ou do pâncreas.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

Carcinoma (em especial câncer pulmonar de pequenas células) e linfoma podem estar associados com neuropatias das quais se acredita serem imunologicamente mediadas, com base na detecção de autoanticorpos contra antígenos neuronais em vários casos.

Polineuropatia sensorial ou sensorimotora

Esta condição ocorre com carcinoma e linfoma. A polineuropatia pode ser um distúrbio agudo ou crônico, algumas vezes assimétrico, e pode estar acompanhada de dor importante. Entre pacientes com uma polineuropatia sensorimotora crônica de causa incerta, cerca de 10% apresentam uma gamopatia monoclonal; muitos desses pacientes desenvolvem eventualmente um processo hematológico maligno, discutido adiante. O tratamento do processo maligno pode resultar em melhora da neuropatia.

Neuropatia sensorial

O carcinoma também pode causar neuropatia sensorial, que afeta principalmente os corpos celulares dos neurônios sensoriais no gânglio de raiz dorsal e está associada com a presença de anticorpos anti-Hu (ou ANNA-1) (Capítulo 8). Essa condição rara pode ser a manifestação de apresentação de um câncer. Os sintomas iniciais de dor e adormecimento em geral começam distalmente, mas algumas vezes iniciam proximalmente ou na região da face. O distúrbio progride durante dias ou várias semanas, levando a uma ataxia sensorial acentuada e ao comprometimento de todas as modalidades sensoriais. O envolvimento motor é tardio; uma disfunção autonômica é incomum. O LCS pode apresentar um perfil inflamatório. O tratamen-

to, mesmo do tumor subjacente, normalmente é pouco compensador.

Neuronopatia motora e síndrome de Guillain-Barré

O linfoma pode ser complicado pela neuronopatia motora, um distúrbio das células do corno anterior. Doença de Hodgkin e linfadenopatia angio-imunoblástica algumas vezes estão associadas à síndrome de Guillain-Barré, que responde ao mesmo tratamento de pacientes sem processo maligno. Este e outros distúrbios paraneoplásicos (incluindo a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, a neuromiotonia e a síndrome da pessoa rígida) são discutidos no Capítulo 9.

Neuropatia autonômica

Uma neuropatia autonômica também ocorre como um distúrbio paraneoplásico, em especial em pacientes com câncer pulmonar de células pequenas, e está mais frequentemente relacionada com a presença de anticorpos anti-Hu. Ela é subdiagnosticada, muitas vezes se desenvolve em um cenário de outras síndromes paraneoplásicas e tem um prognóstico pobre. Os sintomas podem incluir hipotensão, hipotensão ortostática, hipoventilação, sudorese termorreguladora anormal, apneia do sono, gastroparesia, pseudo-oclusão intestinal e arritmias cardíacas, algumas vezes levando à morte súbita. Pacientes afetados não melhoram com imunoterapia, mesmo após o tratamento do tumor subjacente.

PARAPROTEINEMIAS

Pacientes com neuropatia desmielinizante paraproteinêmica, em especial uma neuropatia sensorial distal crônica, podem apresentar discrasia maligna de célula plasmática. A paraproteína provavelmente seja a base da neuropatia, quando se trata de uma imunoglobulina (Ig) M. Na presença de IgG ou IgA, a neuropatia pode ser clínica e eletrofisiologicamente indistinguível da polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica e sua resposta ao tratamento é similar.

Polineuropatia é uma complicação comum do **mieloma múltiplo**. Pacientes afetados por mieloma lítico em geral são do sexo masculino. O quadro clínico é o de uma polineuropatia sensorimotora simétrica distal, a dor é uma característica frequente, e os reflexos estão deprimidos. O distúrbio costuma ser progressivo e leva ao óbito em dois anos.

Mieloma esclerótico pode ser acompanhado de uma polineuropatia desmielinizante crônica. O envolvimento motor predomina, mas as sensibilidades vibratória e postural também podem estar comprometidas, e os reflexos estão deprimidos. A dor é menos comum que na neuropatia por mieloma lítico, e os sintomas podem melhorar com o tratamento do câncer subjacente ou com plasmaférese.

A **síndrome POEMS** (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas [de *skin changes*]) pode complicar discrasias de célula plasmática, em especial o mieloma osteoesclerótico. A polineuropatia sensorimotora pode mostrar certas características eletrofisiológicas distintas, como diminuição da velocidade de condução, que é mais acentuada nos segmentos nervosos intermediários do que nos distais e frequentemente responde ao tratamento. A irradiação ou ressecção local de um plasmocitoma isolado deve ser considerada, assim como melfalano com ou sem corticosteroides.

Uma polineuropatia sensorimotora similar àquela observada no mieloma lítico também pode ocorrer na **macroglobulinemia de Waldenström** ou na **gamopatia monoclonal benigna**. O tratamento com fármacos imunossupressores e plasmaférese algumas vezes é útil.

AMILOIDOSE

A amiloidose não hereditária ocorre como um distúrbio isolado (amiloidose generalizada primária) ou em pacientes com mieloma múltiplo, podendo estar associada com polineuropatia. A polineuropatia também é uma característica da amiloidose hereditária. As neuropatias amiloides são consideradas posteriormente, na seção sobre neuropatias hereditárias.

NEUROPATIAS INDUZIDAS POR FÁRMACOS E NEUROPATIAS TÓXICAS

ALCOOLISMO

A polineuropatia é uma das complicações neurológicas mais comuns do alcoolismo crônico; ela pode ocorrer isoladamente ou em combinação com outros distúrbios neurológicos relacionados ao álcool, como a encefalopatia de Wernicke (Capítulo 4) ou a síndrome amnésica de Korsakoff (Capítulo 5). Existe controvérsia sobre as contribuições relativas da neurotoxicidade do álcool e da deficiência nutricional associada (especialmente da **tiamina**) na produção de polineuropatia.

A polineuropatia alcoólica costuma ser uma neuropatia sensorimotora distal simétrica. As pernas estão particularmente propensas à afecção, resultando em percepção defeituosa da sensibilidade vibratória e tátil, além de depressão ou ausência dos reflexos do tendão do calcâneo. Em alguns casos, a fraqueza distal também está aumentada, podendo ocorrer disfunção autonômica. Quando a dor é uma característica proeminente, ela pode responder ao mesmo tratamento anteriormente descrito para a neuropatia dolorosa.

A abstinência do álcool e a suplementação com tiamina podem impedir a progressão dos sintomas.

FÁRMACOS

Como indicado na Tabela 10-2, foi relatado um grande número de fármacos que causam neuropatias. Alguns merecem um comentário específico.

Dapsona, um fármaco usado no tratamento da hanseníase, pode produzir uma polineuropatia primariamente motora que é reversível.

Hidralazina, um fármaco anti-hipertensivo, está associada em algumas raras ocasiões com uma polineuropatia predominantemente sensorial, que tem sido atribuída à deficiência de piridoxina induzida por fármacos e que melhora depois que o fármaco é suspenso.

Isoniazida é um agente antituberculoso amplamente usado que interfere no metabolismo da piridoxina e produz uma polineuropatia que afeta, principalmente, os neurônios sensoriais. Doses elevadas, variações hereditárias no metabolismo do fármaco e má nutrição predispõem a essa complicação. A recuperação espontânea é a regra quando a administração do fármaco é suspensa. A neuropatia induzida por isoniazida pode ser prevenida pela administração concorrente de piridoxina, 100 mg/dia por via oral.

Fenitoína é frequentemente mencionada como uma causa de polineuropatia, mas as evidências para o tratamento da fenitoína como causa de neuropatia sintomática são raras.

A toxicidade da **piridoxina** (vitamina B_6) tem sido implicada como a causa de uma neuropatia sensorial que compromete de modo desproporcional a sensibilidade vibratória e postural. Esse distúrbio em geral ocorre em pacientes tomando pelo menos 200 mg de piridoxina ao dia – cerca de 100 vezes a necessidade mínima diária. Ataxia sensorial, sinal de Romberg, sinal de Lhermitte e arreflexia do tendão do calcâneo são achados comuns. A dor é menos comum, e o envolvimento motor não é usual. Os sintomas costumam ser reversíveis após meses ou anos se o abuso cessar, mas uma síndrome irreversível também foi relatada após a administração intravenosa de altas doses de piridoxina.

A **vincristina** produz uma polineuropatia na maioria dos pacientes que recebem o fármaco para o tratamento de câncer (geralmente hematológico). As manifestações mais precoces são sintomas sensoriais distais e perda de reflexos. Os déficits motores, no entanto, podem predominar na evolução mais tardia. Constipação é um achado comum e pode ser decorrente do envolvimento autônomo. A descontinuidade do fármaco ou sua administração em uma dosagem reduzida com frequência leva à melhora do quadro.

TOXINAS

Compostos orgânicos implicados como causas de polineuropatia incluem **hexacarbonos** presentes em solventes e colas (p. ex., *n*-hexano, metil *n*-butil cetona) e **organofosforados** usados como plastificantes ou inseticidas (p. ex., fosfato de triortocresil). O envolvimento sensorial é mais marcante na neuropatia por *n*-hexano, enquanto a neuropatia causada pelo fosfato de triortocresil afeta, primariamente, os nervos motores. A neuropatia por organofosforados é discutida mais detalhadamente no Capítulo 9.

Metais pesados também podem ser responsáveis por polineuropatia. A neuropatia causada por chumbo, arsênico e tálio é discutida no Capítulo 9. O ouro, que é usado no tratamento da artrite reumatoide, pode causar uma polineuropatia simétrica, e a cisplatina (um análogo da platina com atividade anticâncer) pode produzir uma neuropatia sensorial.

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS MOTORAS E SENSORIAIS

Estas condições são denominadas **neuropatias hereditárias de Charcot-Marie-Tooth** (**CMT**). Elas constituem um grupo geneticamente heterogêneo de distúrbios que apresentam um fenótipo clínico semelhante. Existe fraqueza e atrofia dos músculos distais dos membros, com ou sem perda sensorial; pés cavos e redução ou ausência dos reflexos tendinosos também podem ocorrer. Essas condições são divididas em tipos **desmielinizantes** (**CMT-1**) e **neuronais** (**CMT-2**), os últimos poupando os neurônios sensoriais e lembrando a atrofia muscular espinal progressiva (Capítulo 9). Ambos os tipos têm um padrão de hereditariedade autossômico dominante, embora aparentemente ocorram casos esporádicos.

A CMT-1 tem seu início na primeira década de vida, seguindo uma evolução lentamente progressiva e com gravidade variável. Os nervos são palpáveis e espessados em cerca de 50% dos casos. As velocidades de condução nervosa estão acentuadamente reduzidas. A CMT-1 é subdividida com base nos achados genéticos, mas a forma mais comum resulta de duplicação de ou mutação no gene para a proteína periférica mielina 22 (*PMP22*, de *peripheral myelin protein-22*).

A CMT-2 geralmente é menos grave que a CMT-1, está associada com velocidades de condução nervosa normais ou quase normais e não causa aumento de tamanho dos nervos. As mutações mais comuns estão nos genes para membro 1B da família da cinesina (*KIF1B*, de *kinesin family member 1B*) e mitofusina 2 (*MFN2*). Também foram descritas variantes domi-

nantes ligadas ao X (CMT-X) e autossômicas recessivas (CMT-4).

A **doença de Dejerine-Sottas** (**HMSN3**) tem seu início aos dois anos, com retardo no desenvolvimento motor, sendo caracterizada por uma neuropatia sensorimotora que frequentemente se estende aos músculos proximais, e está associada com anormalidades esqueléticas, como a escoliose. Existe desmielinização grave dos nervos. Anteriormente, acreditava-se na existência de um modo de hereditariedade autossômico recessivo, mas atualmente se aceita que exista um modo autossômico dominante, e as mutações responsáveis envolvem os mesmos genes associados com CMT-1.

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS SENSORIAIS E AUTONÔMICAS

Estas neuropatias também se apresentam com várias formas. Na neuropatia hereditária sensorial e autônoma tipo I (HSAN, de *hereditary sensory and autonomic neuropathy*), existe uma hereditariedade dominante, uma evolução gradualmente progressiva, com início na idade adulta jovem e com perda simétrica da sensibilidade distal para a dor e a temperatura, com preservação relativa do toque leve. Úlceras perfuradas sobre pontos de pressão e infecções indolores das extremidades são comuns. Os reflexos tendinosos estão deprimidos, mas o distúrbio motor (quando existe) é pequeno. Este fenótipo está associado com mutações nos genes que codificam para as subunidades serina palmitoil-transferase de cadeia longa (*SPTLC1* e *SPTLC2*, de *serine palmitoyltransferase long-chain*), a GTPase atlastina-1 (*ALT1*) ou a DNA-metiltransferase 1 (*DNMT1*).

Na **HSAN tipo II**, a hereditariedade é recessiva, o início é na idade de lactente ou na primeira infância, todas as modalidades sensoriais estão afetadas, e os reflexos tendinosos estão perdidos. Os genes afetados são a proteína-quinase 1 lisina-deficiente (*WNK1*) e a família com sequência similar 134, membro B (*FAM134B*).

A **HSAN tipo III (síndrome de Riley-Day, disautonomia familiar)** é um distúrbio recessivo que começa na infância, sendo caracterizado por disfunção autonômica importante (ausência de lacrimejamento, labilidade térmica e tensional), ausência da gustação, comprometimento da sensibilidade térmica e dolorosa e arreflexia. O distúrbio é ligado a mutações no gene *IKBKAP* (do inglês *inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells, kinase complex-associated protein*).

A **HSAN tipo IV** está associada com insensibilidade congênita à dor e ausência de sudorese, tendo sido relacionada a mutações recessivas no gene que codifica um receptor da tirosina-quinase para o fator de crescimento do nervo (*NTRK1*). Muitos dos pacientes com essa condição apresentam disfunção cognitiva. Pode ocorrer morte por hipertermia.

A **HSAN tipo V** lembra o tipo IV, mas não ocorrem anormalidades cognitivas. A mutação encontra-se na subunidade β do gene fator de crescimento do nervo (*NGFB*, de *nerve growth factor* β-*subunit*).

AMILOIDOSE

Uma polineuropatia pode ocorrer nas formas hereditárias e não hereditárias da amiloidose. Como as fibras nervosas autonômicas e sensoriais de pequeno diâmetro têm uma probabilidade especial de serem envolvidas, a sensibilidade **dolorosa**, a sensibilidade **térmica** e as **funções autonômicas** estão predominantemente afetadas. A apresentação clínica costuma ocorrer com parestesias distais, disestesias e dormência; hipotensão postural; comprometimento da sudorese termorreguladora e distúrbios vesicais, intestinais ou da função sexual. Eventualmente, pode ocorrer fraqueza e atrofia distal. Os reflexos tendinosos frequentemente estão preservados até um estágio relativamente tardio. Uma neuropatia por aprisionamento, em especial a **síndrome do túnel do carpo**, pode se desenvolver como uma consequência dos depósitos amiloides.

Na amiloidose primária, o diagnóstico é feito pela identificação de depósitos amiloides nos tecidos; o exame da gordura abdominal aspirada costuma ser o primeiro passo. O tratamento inclui agentes alquilantes ou transplante de células-tronco de sangue periférico. Na amiloidose hereditária (familiar), o exame genético para mutações da transtirretina (*TTR*) é mais útil para o estabelecimento do diagnóstico do que a análise de tecidos para deposição amiloide. O tratamento por meio de transplante hepático ortotópico é eficaz.

ATAXIA DE FRIEDREICH

A ataxia de Friedreich em geral tem um modo de hereditariedade recessivo, mas ocasionalmente ocorre com hereditariedade dominante. Ela normalmente é causada por uma repetição trinucleotídeo GAA expandido em uma região não codificadora do gene para a **frataxina** (*FXN*), uma proteína mitocondrial. No entanto, existe alguma heterogeneidade fenotípica, e a expansão não foi encontrada em alguns casos, sugerindo que outros fatores genéticos ou ambientais algumas vezes possam ser responsáveis. Desenvolve-se uma marcha atáxica, seguida de desajeitamento das mãos e outros sinais de disfunção cerebelar. O envolvimento de fibras sensoriais periféricas leva a déficits sensoriais nos membros, com reflexos tendinosos deprimidos ou ausentes. Também pode haver fraque-

za nas pernas e nas respostas extensoras plantares, decorrente de envolvimento motor central. Essa condição foi considerada detalhadamente no Capítulo 8.

NEUROPATIA HEREDITÁRIA COM PREDISPOSIÇÃO À PARALISIA POR PRESSÃO

Este é um distúrbio geneticamente heterogêneo, que costuma estar relacionado com a deleção da proteína periférica da mielina 22 (*PMP22*). A hereditariedade se dá de modo autossômico dominante com expressão variável. Os pacientes apresentam mononeuropatias simples ou múltiplas, que ocorrem após leve pressão ou estiramento dos nervos, e os estudos eletrofisiológicos revelam que as anormalidades são mais disseminadas do que clinicamente evidentes.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Na **porfiria intermitente aguda**, que é transmitida por hereditariedade recessiva, a manifestação neurológica inicial costuma ser uma polineuropatia que (em geral) envolve mais fibras motoras que sensoriais. Os sinais e sintomas sensoriais podem ser predominantemente proximais ou distais. Os nervos periféricos também podem estar afetados na **porfiria variegata**. A neuropatia causada pela porfiria foi discutida com mais detalhes no Capítulo 9.

Duas lipidoses recessivas estão associadas a polineuropatia com início comum na idade lactente ou na infância. Esses distúrbios são a **leucodistrofia metacromática**, que resulta de deficiência da enzima arilsulfatase A, e a **doença de Krabbe**, que é decorrente de deficiência da galactocerebrosídeo-β-galactosidase. Ambas as condições são herdadas de forma autossômica recessiva.

As deficiências de lipoproteínas que causam polineuropatia incluem a **abetalipoproteinemia**, que está associada com acantocitose, má absorção, retinite pigmentosa e ataxia cerebelar, e a **doença de Tangier**, que produz catarata, descoloração amarelo-alaranjada das tonsilas e hepatoesplenomegalia. Estas são condições recessivas autossômicas.

A **doença de Refsum** é um distúrbio autossômico recessivo relacionado ao comprometimento do metabolismo do ácido fitânico. Ela produz polineuropatia, ataxia cerebelar, retinite pigmentosa e ictiose. Pode ser tratada pela restrição de fitol na dieta. Plasmaférese, para reduzir os estoques corporais de ácido fitânico, pode ser útil no início do tratamento.

A **doença de Fabry** é uma deficiência hereditária recessiva, ligada ao X, da enzima β-galactosidase A. Ela resulta em uma neuropatia sensorial e autonômica dolorosa e em um aumento da incidência de acidente vascular cerebral. O gene afetado é o α-galactosidase A (*GLA*). Determinações farmacológicas (discutidas anteriormente) podem ser úteis no tratamento da dor que caracteriza esse distúrbio. A terapia de reposição enzimática com agalsidase β, uma enzima α-galactosidase A humana recombinante, pode ser útil para reduzir a dor (assim como para estabilizar ou melhorar a função cardíaca e renal), mas as relações do tratamento com o resultado em longo prazo ainda não estão claras.

NEUROPATIAS POR APRISIONAMENTO

Certos nervos periféricos são particularmente suscetíveis a lesões mecânicas em locais vulneráveis. O termo **neuropatia por aprisionamento** é usado quando o nervo é comprimido, estirado ou angulado por estruturas anatômicas adjacentes em tal extensão, o que resulta em disfunção. Existem numerosas neuropatias por aprisionamento e, em muitas, as queixas clínicas iniciais ou mais evidentes são os sintomas sensoriais ou a dor. Algumas das síndromes mais comuns são descritas a seguir.

SÍNDROMES DE APRISIONAMENTO NO MEMBRO SUPERIOR

COMPRESSÃO DO NERVO MEDIANO

A compressão do nervo mediano ocorre no túnel do carpo, na região do punho. A **síndrome do túnel do carpo** é comum durante a gestação e pode ocorrer como uma complicação de traumatismo, artrite degenerativa, tenossinovite, diabetes melito, mixedema e acromegalia. Os sintomas precoces são dor e parestesias confinadas à distribuição do nervo mediano na mão, ou seja, envolvem primariamente o polegar, o indicador e o dedo médio, assim como a metade lateral do dedo anular (ver Apêndice). Pode haver dor no antebraço e, em alguns pacientes, dor no braço, no ombro e no pescoço. Os sintomas costumam ser bastante problemáticos à noite, podendo despertar o paciente. Com o avançar da neuropatia, podem se desenvolver fraqueza e atrofia dos músculos tenares.

O exame revela comprometimento da sensibilidade cutânea na distribuição do nervo mediano na mão e, com envolvimento motor, fraqueza e atrofia do músculo abdutor curto do polegar e do músculo oponente do polegar (ver Apêndice). Pode haver um **sinal de Tinel** positivo (a percussão do nervo junto ao punho causa parestesias em sua distribuição) ou uma resposta positiva à **manobra de Phalen** (a flexão do punho durante um minuto exacerba ou reproduz os sintomas).

O diagnóstico em geral pode ser confirmado por estudos eletrofisiológicos, mostrando diminuição da velocidade de condução sensorial ou motora junto ao punho; pode haver sinais de denervação parcial crônica nos músculos da mão supridos pelo nervo mediano.

Quando os sintomas não respondem às injeções locais de corticosteroides ou a manobras simples, como o uso noturno de uma tala para o punho, pode ser necessária a descompressão cirúrgica do túnel do carpo.

NEUROPATIA INTERDIGITAL

A neuropatia interdigital pode levar à dor em um ou dois dedos; o exame revela hiperpatia ou comprometimento da sensibilidade cutânea na distribuição apropriada do nervo ou dos nervos. Tal neuropatia pode resultar de aprisionamento no túnel intermetacarpal da mão, traumatismo direto, tenossinovite ou artrite.

O tratamento com infiltração local com corticosteroides algumas vezes é útil, mas a neurólise é necessária em casos graves.

NEUROPATIA ULNAR

Uma disfunção do nervo ulnar junto ao cotovelo leva a parestesias, hipoestesia e dor noturna no dedo mínimo e na borda ulnar da mão. A dor também pode ocorrer junto ao cotovelo. Os sintomas frequentemente são intensificados pela flexão do cotovelo ou pelo uso do braço.

O exame pode revelar perda sensorial na região ulnar da mão e fraqueza no músculo adutor do polegar, dos músculos flexores profundos do quarto e quinto quirodáctilo e dos músculos intrínsecos da mão (ver Apêndice). A lesão pode resultar de pressão externa, do aprisionamento dentro do túnel cubital e de deformidade cubital valga, causando uma lesão por estiramento crônico do nervo. Exames eletrodiagnósticos podem ser úteis na localização da lesão.

Evitar pressão sobre o cotovelo ou flexão e extensão repetitiva do cotovelo, em alguns casos em combinação com o uso de uma tala em extensão do cotovelo, muitas vezes é suficiente para evitar a progressão e aliviar os sintomas. A descompressão cirúrgica do nervo ulnar ou a transposição do nervo ulnar para a superfície flexora do braço também podem ser úteis, dependendo da causa e da gravidade da lesão e da duração dos sintomas.

Uma lesão ulnar também pode se desenvolver no **punho** ou na **palma** da mão, em associação com traumatismo repetitivo, artrite ou compressão decorrente de gânglios ou tumores benignos. O envolvimento do ramo terminal profundo na palma da mão leva a um déficit motor nos músculos da mão inervados pelo nervo ulnar, que não pertencem ao grupo hipotenar, onde uma lesão palmar mais proximal afeta também os músculos hipotenares; não existe déficit sensorial. Com lesões junto ao punho, envolvendo o próprio nervo ulnar ou seus ramos superficiais e profundos, ocorrem alterações sensoriais e motoras na mão. No entanto, a sensibilidade sobre a superfície dorsal da mão não está afetada, pois o ramo cutâneo para esta região se origina próximo ao punho. O tratamento cirúrgico é útil para aliviar a compressão de um gânglio ou tumor benigno.

NEUROPATIA RADIAL

O nervo radial pode ser comprimido na axila por pressão exercida por muletas ou outras causas; isto costuma ser observado em alcoolistas ou adictos que adormecem com o braço sobre uma superfície dura (a assim chamada "paralisia do sábado à noite"). O déficit resultante é primariamente motor, com fraqueza ou paralisia ocorrendo nos músculos supridos pelo nervo, mas alterações sensoriais também podem ocorrer, em especial em uma pequena região no dorso da mão, entre o polegar e o dedo indicador (ver Apêndice).

O tratamento envolve a prevenção da compressão do nervo. A recuperação em geral ocorre espontânea e completamente, exceto quando uma lesão muito grave tiver resultado em degeneração axonal. A realização de fisioterapia e o uso de uma tala de punho podem ser úteis até que ocorra a recuperação.

SÍNDROME DO DESFILADEIRO TORÁCICO

Na **síndrome do desfiladeiro torácico**, uma costela cervical, faixa ou outra estrutura anatômica pode comprimir a parte inferior do plexo braquial. Os sintomas incluem dor, parestesias e adormecimento em distribuição de C8 e T1 (Figura 10-4). Pode haver fraqueza difusa nos músculos intrínsecos da mão, envolvendo principalmente os músculos na eminência tenar e, como consequência, simulando uma síndrome do túnel do carpo. No Capítulo 9, a seção sobre síndrome da costela cervical contém mais detalhes.

SÍNDROMES DE APRISIONAMENTO NO MEMBRO INFERIOR

NEUROPATIA FIBULAR (PERONEAL)

Lesões do nervo fibular (peroneal) podem ocorrer secundariamente a traumatismos ou pressão sobre o joelho, junto à cabeça da fíbula. A fraqueza ou paralisia do pé resultante – e a eversão do pé – é acompanhada por comprometimento da sensibilidade sobre o dorso do pé e na região anteroinferior da perna (ver Apêndice). A flexão do tornozelo está preservada, assim como a inversão do pé.

O tratamento é puramente de suporte. É importante proteger o nervo de lesões ou compressões futuras. Pacientes com pé caído podem necessitar de uma

bandagem de apoio até que se recuperem. A recuperação ocorre de modo espontâneo com o decorrer do tempo e geralmente é completa, a não ser que a lesão seja grave o suficiente para causar degeneração axonal acentuada.

Síndrome do túnel do tarso

O **nervo tibial posterior** ou seus ramos podem ser comprimidos entre o soalho e o teto ligamentar do túnel do tarso, que está localizado junto ao tornozelo, imediatamente abaixo e atrás do maléolo lateral. A queixa comum é de queimação no pé, principalmente à noite, algumas vezes acompanhada de fraqueza nos músculos intrínsecos do pé. O diagnóstico em geral pode ser confirmado eletrofisiologicamente. Se o tratamento com injeção local de esteroides não for útil, pode ser necessária uma descompressão cirúrgica.

NEUROPATIA FEMORAL

Uma neuropatia femoral isolada pode ocorrer em associação com diabetes melito, doença vascular, diáteses hemorrágicas (p. ex., hemofilia ou tratamento com fármacos anticoagulantes) ou neoplasias retroperitoneais. Os sinais e sintomas mais evidentes estão relacionados à fraqueza no músculo quadríceps, com reflexo patelar reduzido ou ausente, mas podem existir distúrbios sensoriais na região anterior e medial da coxa e na parte medial da perna. O tratamento é o da causa subjacente.

NEUROPATIA SAFENA

O nervo safeno é um ramo sensorial terminal do nervo femoral e supre a sensibilidade cutânea da região medial da perna na região do joelho e abaixo dele (Figura 10-4). A lesão mecânica do nervo pode ocorrer em diversos pontos ao longo de seu trajeto; desse modo, os pacientes se queixam de dor ou distúrbio da sensibilidade na distribuição do nervo. Fraqueza na função do músculo quadríceps (ou seja, extensão do joelho; ver Apêndice) indica envolvimento de nervo femoral e não tanto do nervo safeno. Não existe tratamento específico, mas o nervo deve ser protegido de lesões futuras.

NEUROPATIA CUTÂNEA FEMORAL LATERAL

O nervo cutâneo femoral lateral supre a sensibilidade da margem externa da coxa (ver Apêndice). Sua função pode ser comprometida pela angulação excessiva ou pela compressão por estruturas anatômicas vizinhas, especialmente na gravidez ou em outras condições que causam acentuação da lordose lombar. Isso leva a dor e parestesias na região lateral da coxa. Esta síndrome, conhecida como **meralgia parestésica**, pode ser tratada com medidas sintomáticas como um simples analgésico via oral. Sua evolução costuma ser autolimitada, mas em casos ocasionais pode progredir para um adormecimento indolor irregular e permanente.

NEUROPATIA OBTURATÓRIA

Um traumatismo do nervo obturatório – por exemplo, por meio de fratura pélvica ou procedimento cirúrgico – pode levar à dor irradiada da virilha em direção inferior, até a região interna da coxa. Uma hérnia de obturatório ou osteíte púbica pode causar um distúrbio semelhante; existe fraqueza acompanhante nos músculos adutores da coxa (ver Apêndice).

LESÕES RADICULARES E DO PLEXO

LESÕES COMPRESSIVAS E TRAUMÁTICAS

Os distúrbios clínicos resultantes de prolapso agudo de disco intervertebral, espondilose cervical, plexopatia traumática, síndrome da costela cervical e amiotrofia neurálgica são discutidos no Capítulo 9. Além dessas condições, pacientes com câncer metastático podem desenvolver lesões radiculares ou do plexo, decorrentes de compressão pelo tumor ou de traumatismo induzido pela radioterapia.

Lesões radiculares normalmente são de natureza compressiva e em geral ocorrem no cenário de uma meningite neoplásica, que é discutida no Capítulo 4.

Plexopatia braquial pode resultar de **infiltração tumoral** do plexo braquial, especialmente por câncer pulmonar ou de mamas, causando dor grave no braço e, algumas vezes, disestesia. Como o envolvimento baixo do tronco do plexo é mais comum, os sintomas em geral ocorrem dentro dos dermátomos C8 e T1, e a síndrome de Horner (Capítulo 7) está presente em 50% dos casos. Como causa, deve-se suspeitar de uma **lesão por irradiação** em vez de invasão direta pelo tumor quando a porção superior do tronco ou do plexo braquial (raízes nervosas C5 e C6) está envolvida, quando a fraqueza é o sintoma de apresentação, quando ocorre edema do braço ou quando os sintomas se desenvolvem dentro de um ano após completar a radioterapia com uma dose total de mais de 6.000 R.

A **plexopatia lombossacra** costuma ser observada em pacientes com sarcoma ou carcinoma colorretal, cervical, uterino ou ovariano. As características clínicas que sugerem **invasão tumoral** nesse cenário incluem dor precoce e grave, envolvimento unilateral, edema da perna e uma massa retal palpável. A **lesão por radiação** está mais comumente associada com fraqueza precoce e importante na perna e sintomas bilaterais.

TABES DORSALIS

Este tipo de **neurossífilis**, atualmente raro, caracteriza-se principalmente pelos sinais e sintomas sensoriais que indicam envolvimento acentuado das raízes posteriores, em especial na região lombossacra, resultando em degeneração das colunas posteriores da medula espinal. Queixas comuns são de dores somáticas inconstantes, subitamente lancinantes, e incontinência urinária. Crises viscerais também podem ocorrer e são caracterizadas por dor abdominal excruciante.

O exame revela acentuado comprometimento da sensibilidade vibratória e postural nas pernas, associado com marcha atáxica e sinal de Romberg. A sensibilidade dolorosa profunda está prejudicada, mas a sensibilidade superficial costuma estar preservada. A bexiga frequentemente está repleta à palpação; como está flácida e insensível, existe uma incontinência de sobrefluxo. Os reflexos tendinosos estão abolidos, e os membros são hipotônicos. A perda sensorial e a hipotonia podem levar à ocorrência de **articulações hipertróficas (Charcot)**. Em muitos pacientes existem outros sinais de neurossífilis, incluindo pupilas de Argyll Robertson, atrofia óptica, ptose, oftalmoplegia variável e, em alguns casos, alterações piramidais e mentais decorrentes do envolvimento cerebral (taboparesia), como discutido no Capítulo 5. O tratamento é o da infecção subjacente.

DOENÇA DE LYME

A doença de Lyme, semelhante à sífilis, é uma infecção por espiroquetas que produz doença do sistema nervoso central e periférico. O envolvimento do sistema nervoso central se manifesta por meio de meningite ou meningoencefalite, como discutido no Capítulo 4. A doença de Lyme também está associada com mono ou polirradiculopatia inflamatória, plexopatia braquial (Capítulo 9), mononeuropatia (incluindo paralisia facial) e mononeuropatia múltipla. A radiculopatia resulta em dor, perda sensorial ou disestesia nos dermátomos associados; ela também pode causar fraqueza focal. Podem estar envolvidas uma ou mais raízes nervosas cervicais, torácicas ou lombares. A eletromiografia pode confirmar a presença de radiculopatia, e exames sorológicos estabelecem a doença de Lyme como a causa. O tratamento está descrito no Capítulo 4.

MIELOPATIAS

As mielopatias podem se apresentar com dor ou com uma variedade de queixas sensoriais e distúrbios motores. Os achados clínicos devem sugerir o nível da lesão, mas uma investigação posterior pode ser necessária para delinear melhor a doença e determinar sua natureza. Mielopatias compressivas, isquêmicas, inflamatórias, desmielinizantes e traumáticas são discutidas no Capítulo 9.

SIRINGOMIELIA

A siringomielia é a cavitação da medula espinal. A **siringomielia comunicante**, com comunicação entre o canal medular central e a cavidade, é um distúrbio hidrodinâmico das vias do líquido cerebrospinal. Na **siringomielia não comunicante**, existe uma dilatação cística da medula, que não está em comunicação com as vias de LCS.

O distúrbio clínico resultante depende do local da cavitação. Em geral, existe uma **perda sensorial dissociada** no nível da lesão; a sensibilidade ao teste com picadas de alfinete e a sensibilidade térmica estão prejudicadas, mas a sensibilidade de tato leve está preservada (Figura 10-5). A perda sensorial pode ser refletida pela presença de úlceras cutâneas insensíveis à dor, cicatrizes, edema, hiperidrose, articulações neuropáticas, reabsorção das falanges terminais e outros distúrbios. Fraqueza e atrofia dos músculos ocorrem no nível da lesão, em decorrência do envolvimento dos cornos anteriores da medula (Figura 10-5).

Um déficit piramidal e distúrbios esfincterianos algumas vezes ocorrem abaixo do nível da lesão, em decorrência da gliose ou da compressão das vias corticospinais nas colunas medulares laterais. Os reflexos tendinosos podem estar deprimidos ao nível da lesão – em decorrência da interrupção de suas vias aferentes, centrais ou eferentes – e aumentados abaixo da lesão. A **escoliose** é um acompanhante comum da cavitação medular.

A cavitação comumente ocorre na região cervical; isso pode causar uma distribuição em manto da perda sensorial sobre um ou ambos os ombros, dor cervical difusa e dor radicular nos braços; o envolvimento do seguimento T1 leva à síndrome de Horner ipsilateral. Se a cavitação envolver a região baixa do tronco cerebral (**siringobulbia**), também pode ocorrer atrofia ipsilateral da língua, fraqueza no palato, paralisia de corda vocal, perda sensorial trigeminal dissociada e outras evidências de envolvimento do tronco cerebral.

Siringomielia comunicante frequentemente está associada com anomalias do desenvolvimento do tronco cerebral e na região do forame magno (como a **malformação de Arnold-Chiari**; Capítulo 8) ou com aracnoidite crônica das cisternas basais. A malformação de Arnold-Chiari pode levar a hidrocefalia, ataxia cerebelar, déficits piramidais e sensoriais nos membros e anormalidades dos nervos cranianos inferiores, isoladamente ou em qualquer combinação. A tomografia computadorizada (TC) revela uma fossa posterior pequena e um aumento

de tamanho do forame magno; outras alterações esqueléticas podem estar presentes na base do crânio e na coluna cervical superior. A ressonância magnética (RM) revela a siringomielia e a malformação de Arnold-Chiari, com deslocamento caudal do quarto ventrículo e herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno.

A siringomielia não comunicante é decorrente de traumatismo, tumores intramedulares ou aracnoidite espinal (**Figura 10-8**). A siringomielia pós-traumática em geral ocorre em pacientes com graves déficits neurológicos preexistentes decorrentes de traumatismo vertebral após um intervalo de anos, embora possa se desenvolver em apenas alguns meses após o traumatismo original, contudo isso é raro. A apresentação se dá com aumento de um déficit previamente estável; fraqueza, comprometimento da sensibilidade e espasticidade frequentemente evidentes, e dor radicular, que pode ser angustiante. Um aumento do tamanho medular é encontrado na RM de pacientes com cavitação relacionada à lesão prévia ou neoplasias intramedulares.

O tratamento depende da causa subjacente. A descompressão de uma siringomielia distendida pode fornecer algum benefício transitório. No caso de siringomielia comunicante associada com a malformação de Arnold-Chiari, a remoção da borda posterior do forame magno e a amputação das tonsilas cerebelares algumas vezes podem ser úteis. A cavidade medular deve ser drenada e, se necessário, deve ser feito um revestimento para o quarto ventrículo. A siringomielia pós-traumática é tratada cirurgicamente quando causa déficit neurológico progressivo ou dor intolerável. Várias abordagens cirúrgicas têm sido usadas, incluindo diversos procedimentos de drenagem da cavidade medular, mielotomia e formação de meningocele cirúrgica. A dor radicular e os distúrbios sensoriais costumam melhorar, enquanto a espasticidade responde menos satisfatoriamente.



▲ **Figura 10-8** RM da coluna vertebral, ponderada em T1, corte sagital, demonstrando uma grande siringomielia septada na medula lombar de um paciente com tuberculose disseminada. (Cortesia de A. DiBernardo.)

DEGENERAÇÃO COMBINADA SUBAGUDA

A **deficiência de vitamina B_{12}** (**Figura 10-9**) pode resultar de um distúrbio da absorção pelo trato gastrintestinal, como ocorre na **anemia perniciosa** ou decorrente de cirurgia gastrintestinal, espru ou infecção pela tênia do peixe*; ela também pode ser causada por uma dieta estritamente vegetariana. A deficiência de vitamina B_{12} pode levar à degeneração combinada aguda ou subaguda das colunas posteriores e laterais da medula espinal.

O início de uma degeneração combinada subaguda se dá com parestesias e fraqueza distal nas extremidades (o envolvimento das mãos ocorre precocemente), seguidas pelo desenvolvimento de paraparesias espásticas, com ataxia decorrente do comprometimento da sensibilidade postural nas pernas. O sinal de Lhermitte pode estar presente, e um exame revela um déficit combinado da coluna posterior (sensibilidade vibratória e postural articular) e das pernas. As respostas plantares são extensoras, mas os reflexos tendinosos podem estar aumentados ou deprimidos, dependendo do local e da gravidade do envolvimento. Os sinais de envolvimento medular podem ser acompanhados por escotoma centrocecal ou atrofia óptica decorrente do envolvimento do nervo óptico (II), por alterações comportamentais ou psiquiátricas (Capítulo 4) ou por neuropatia periférica. As manifestações neurológicas são acompanhadas por **anemia megaloblástica macrocítica**, mas essa condição nem sempre está presente.

O nível sérico de vitamina B_{12} é baixo nos casos não tratados. Quando a causa é por má absorção de vitamina B_{12}, o teste de Schilling é anormal, e em geral existe uma acloridria gástrica com anemia perniciosa. No entanto, os achados neurológicos podem ser normais, em especial quando administrados suplementos de ácido fólico. Os exames eletrofisiológicos podem confirmar o envolvimento de nervo periférico, e potenciais evocados somatossensoriais derivados do nervo mediano ou tibial podem mostrar anormalidades indicativas de disfunção da coluna posterior. Algumas vezes, a RM vertebral mostra anormalidades nas colunas posteriores.

---

* N. de T.: Difilobotríase.



▲ **Figura 10-9** Mielopatia por deficiência de vitamina B_{12} em uma mulher de 30 anos, presa à cadeira de rodas em decorrência de uma mielopatia progressiva com 18 meses de evolução. Nível sérico de vitamina B_{12}: 60 pg/mL. RM da coluna cervical e torácica inferior, ponderada em T1 e contrastada com gadolíneo, mostrando contraste acentuado da medula posterior. (Imagem cortesia de R. Laureno.)

O tratamento é feito com vitamina B_{12}, administrada diariamente por via intramuscular (50 a 1.000 μg) durante duas semanas, depois semanalmente (100 μg) durante dois meses e, então, uma vez ao mês (100 μg). Nota-se que a suplementação com ácido fólico não é útil no distúrbio neurológico; o ácido fólico pode mascarar a anemia associada.

Um distúrbio similar pode resultar do **abuso de óxido nitroso**, que leva à inativação da vitamina B_{12}. O tratamento tem como foco a prevenção de exposição futura ao óxido nitroso.

A **deficiência de cobre** também pode levar à degeneração combinada subaguda. Essa deficiência pode seguir hiperalimentação parenteral, insuficiência de cobre com alimentação enteral, má absorção, cirurgia gástrica ou ingestão excessiva de zinco, que inibe a absorção intestinal do cobre. O diagnóstico é confirmado por níveis séricos baixos de cobre e ceruloplasmina, além da excreção urinária de cobre. O tratamento envolve suplementação de cobre e modificação de quaisquer fatores de risco, o que leva à estabilização do déficit neurológico.

DISTÚRBIOS CEREBRAIS

Os sintomas sensoriais podem estar relacionados a diversas doenças envolvendo o tronco cerebral ou os hemisférios cerebrais (p. ex., acidente vascular cerebral). As características clínicas do déficit sensorial foram descritas anteriormente neste capítulo e, com a natureza e a extensão de qualquer sinal neurológico acompanhante, devem sugerir o local provável da lesão.

SÍNDROMES DOLOROSAS

A dor decorrente de processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos é uma característica de muitas doenças viscerais e pode ser um componente evidente de certas doenças neurológicas ou psiquiátricas. Estas síndromes também podem ocorrer sem causa evidente.

Na avaliação de pacientes com dor, é importante determinar o nível do sistema nervoso no qual a dor se origina e se ela tem uma base neurológica primária. Na obtenção da história, deve-se ter como foco o modo de início, a duração, a natureza e a localização da dor, qualquer sintoma associado e os fatores que precipitam ou aliviam a dor.

O tratamento depende da causa subjacente e do contexto clínico da dor, discutido adiante. No entanto, é necessário fazer um comentário breve sobre a **analgesia produzida pela estimulação** e, em particular, sobre a estimulação medular (previamente conhecida como estimulação da coluna dorsal) e sobre a estimulação de nervo periférico. Essas abordagens foram baseadas em princípios resumidos pela **teoria do controle do portão**, na qual a ativação de grandes fibras mielinizadas interrompe a transmissão nociceptiva na medula espinal, mas o seu exato mecanismo de ação é incerto. Sabe-se que a estimulação da medula espinal afeta certos sistemas neurotransmissores, em particular os sistemas da substância P e do ácido γ-aminobutírico (GABAérgicos).

DOR DE NERVO PERIFÉRICO

A dor originada de lesões nervosas periféricas em geral está localizada no local da lesão do nervo ou está confinada ao território do nervo afetado. Ela pode ser em queimação e, quando nervos mistos (motores e sensoriais) estão envolvidos, pode existir um déficit motor concomitante. **Neuropatias periféricas dolorosas** incluem aquelas causadas por diabetes, poliarterite, estados de deficiência alcoólica-nutricional e as várias neuropatias por aprisionamento. O tratamento da dor associada com neuropatias periféricas foi descrito anteriormente.

Distrofia simpática reflexa é um termo geral dado a síndromes dolorosas simpaticamente me-

diadas e precipitadas por uma ampla variedade de lesões teciduais, incluindo traumatismo de tecidos moles, fraturas ósseas e infarto miocárdico. A designação **síndrome da dor regional complexa** (**CRPS**, de *complex regional pain syndrome*) **tipo 1** é usada atualmente (em substituição ao termo distrofia simpática reflexa) para a dor que segue lesões, mas que se dissemina além do local do traumatismo, em uma distribuição que não é típica para um nervo periférico individual, que é maior do que normalmente se espera de uma lesão e que pode progredir com o tempo (algumas vezes envolvendo o lado oposto). O termo tem sido atribuído a uma neuralgia pós-traumática associada à degeneração distal de axônios periféricos de pequeno tamanho. **CRPS tipo 2** ou **causalgia** refere-se à dor grave e persistente, frequentemente em queimação, que resulta de **traumatismo de nervo**. Essa dor está associada com uma sensação dolorosa especial. O início da dor pode ocorrer em qualquer momento dentro das seis semanas iniciais ou após lesão do nervo. A causa é incerta, mas ela foi atribuída à transmissão efática entre as fibras simpáticas eferentes e as fibras somáticas aferentes no local da lesão.

Em ambos os tipos da síndrome da dor regional, a dor pode estar acompanhada de edema, aumento da sudorese e vasoconstrição da extremidade afetada, que comumente é mantida coberta e imóvel pelo paciente; alodinia, hiperalgesia, atrofia muscular e osteoporose também podem ocorrer.

O tratamento é amplamente empírico; não existem estudos que apoiem regimes de tratamento específico. As abordagens médicas para a CRPS incluem fisioterapia e terapia ocupacional, com ênfase no aumento da atividade do membro envolvido. A terapia de relaxamento ou *biofeedback* algumas vezes é útil, assim como a lidocaína de uso tópico. Foram tentadas várias abordagens farmacológicas, com doses adaptadas ao indivíduo. Antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina e opioides têm sido usados para distúrbios de dor crônica que não a CRPS e podem ser empregados até que estudos formais estabeleçam sua utilidade. O papel dos inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (p. ex., duloxetina ou venlafaxina) não é claro, mas pode ser útil testá-los.

O bloqueio sináptico por injeção local de anestésicos na cadeia simpática ou por infusão regional de reserpina ou guanetidina fornece um benefício temporário a alguns pacientes. Um desses procedimentos, por vezes, leva à cessação permanente da dor, ou são necessários bloqueios simpáticos repetidos. Uma simpatectomia cirúrgica é benéfica em até 75% dos casos. A estimulação medular foi eficaz em algumas instâncias para o tratamento dos dois tipos de CRPS quando outras medidas, incluindo opioides, não foram eficazes.

DOR RADICULAR

A dor radicular está localizada na distribuição de uma ou mais raízes nervosas e pode ser exacerbada por tosse, espirros e outras manobras que **aumentam a pressão intraespinal**. A dor também pode ser exacerbada com manobras que **estiram** as raízes afetadas. A elevação passiva da perna reta leva a um estiramento das raízes sacrais e lombares inferiores, assim como na flexão passiva do pescoço. Os movimentos espinais que estreitam os forames intervertebrais podem agravar a dor radicular. **Extensão e flexão lateral** da cabeça para o lado afetado podem, assim, exacerbar os sintomas radiculares cervicais. Além da dor, as lesões radiculares podem causar parestesias e adormecimento em uma distribuição dermatomal (Figura 10-4); também podem causar fraqueza segmentar e alterações reflexas, dependendo do nível afetado (Capítulo 9, Tabela 9-12). Modos de tratamento úteis incluem imobilização, fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou outros analgésicos e descompressão cirúrgica.

DOR TALÂMICA

Dependendo de sua extensão e localização precisa, as lesões talâmicas podem levar à dor em parte ou em toda a metade contralateral do corpo. A dor é em queimação, com uma qualidade particularmente desagradável, que o paciente tem dificuldade para descrever. Ela é agravada pelo estresse emocional e tende a se desenvolver durante a recuperação parcial de um déficit sensorial, causado pela lesão talâmica subjacente. A estimulação cutânea leve pode produzir sensações muito desagradáveis e dolorosas. Esta combinação de perda sensorial, dor espontânea e sensibilidade cutânea pervertida passou a ser chamada de síndrome de **Dejerine-Roussy**. Uma dor similar pode ser produzida por uma lesão que envolve o lobo parietal ou as vias sensoriais em qualquer ponto da medula (colunas posteriores ou trato espinotalâmico) ou no tronco cerebral. O tratamento com analgésicos, anticonvulsivantes (carbamazepina ou fenitoína) ou uma combinação de antidepressivos e fenotiazinas ocasionalmente é útil.

DOR NAS COSTAS E DOR CERVICAL

Uma doença vertebral ocorre mais comumente no pescoço ou na região inferior das costas, podendo causar dor local, radicular ou ambas. Ela também pode levar a uma dor referida em outras partes dos dermátomos envolvidos. A dor da coluna lombar inferior, por exemplo, frequentemente é referida para as nádegas. A dor pode ser referida para as costas a partir de vísceras, em especial de órgãos pélvicos. A

dor local pode levar a espasmo muscular reflexo de proteção que, por sua vez, causa dor e pode resultar em postura anormal, limitação do movimento e sensibilidade vertebral local.

A história pode fornecer pistas para a causa subjacente, e o exame físico irá definir qualquer envolvimento neurológico. Exames diagnósticos podem ajudar na avaliação de pacientes, incluindo radiografias da região afetada e hemograma completo com taxa de hemossedimentação (em especial quando se suspeita de distúrbios infecciosos ou inflamatórios ou de mieloma); determinação de proteínas no soro e eletroforese de proteínas; determinação dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e ácida e ácido úrico. A eletromiografia pode ser útil para determinar a extensão e a gravidade do envolvimento radicular; ela também fornece um guia para o prognóstico. Uma TC ou RM vertebral ou uma mielografia por TC podem ser necessárias, em especial quando existe suspeita de neoplasia, quando os déficits neurológicos são progressivos, quando a dor persiste apesar de medidas de tratamento conservadoras ou quando existe envolvimento da medula espinal. Durante a realização da mielografia, é possível obter LCS para exame laboratorial.

DOR LOMBAR BAIXA

A dor lombar baixa é uma causa comum de absenteísmo no trabalho. Ela pode ter muitas causas. Os exames de imagem dos pacientes com dor lombar baixa aguda ou subaguda, que não têm características clínicas sugestivas de um distúrbio grave subjacente, não melhoram o resultado clínico e, por isso, são desnecessários.

Traumatismo

Exercício ou atividade não habitual – levantamento de objetos pesados sem proteção adequada da coluna – pode causar dor musculoesquelética que melhora com repouso. O exame clínico comumente revela espasmo dos músculos lombares e movimento vertebral restrito. O tratamento inclui calor local, repouso no leito sobre um colchão firme, fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou outros analgésicos, e relaxantes msusculares (p. ex., diazepam, 2 mg três vezes ao dia, podendo ser aumentados gradualmente até o alívio dos sintomas ou até a dose mais alta tolerada). Fraturas vertebrais que seguem traumatismos mais graves e levam a dor local e aumento da sensibilidade podem ser visualizadas na radiografia. Quando há suspeita de envolvimento medular – por exemplo, fraqueza após o traumatismo – o paciente deve ser imobilizado até que tenham sido feitos exames de imagem, para determinar se ocorreu uma fratura com deslocamento da coluna vertebral.

Prolapso de disco intervertebral lombar

Um prolapso de disco intervertebral costuma afetar os discos **L5-S1** ou **L4-L5**. O prolapso pode estar relacionado a traumatismo, mas em muitos pacientes ele comumente segue um comprometimento menor ou uma atividade normal. O material discal protruído pode pressionar uma ou duas raízes nervosas e, assim, produzir dor radicular, um déficit motor ou sensorial segmentar ou um distúrbio esfincteriano, além de uma rigidez dolorosa da região lombar. A dor pode ser reproduzida por percussão sobre a coluna vertebral ou sobre o nervo isquiático, pelo levantamento passivo da perna reta ou pela extensão do joelho enquanto a coxa é mantida em flexão. A presença de sinais e sintomas bilaterais sugere que o material discal protruiu centralmente, o que é mais provável de estar associado com envolvimento esfincteriano do que a protrusão lateral.

Uma radiculopatia L5 causa dorsiflexão fraca do pé e dos pododáctilos, enquanto uma lesão da raiz S1 leva a redução do reflexo patelar e fraqueza na flexão plantar do pé (Capítulo 9, Tabela 9-12). Nos dois casos, os movimentos da coluna são restritos, existe uma sensibilidade local, e o sinal de Lasègue (reproduzindo a dor do paciente ao estiramento do nervo isquiático pelo levantamento da perna reta) é positivo. A raiz L4 ocasionalmente está afetada, mas o envolvimento de uma raiz lombar mais alta deve levantar suspeitas de outras causas de compressão radicular.

Exame pélvico e retal, radiografias simples da coluna, TC e RM podem ajudar a excluir outras doenças, como tumores locais ou depósitos neoplásicos metastáticos.

Os sintomas se resolvem com analgésicos simples, diazepam e repouso no leito sobre um colchão firme durante 2 a 3 dias, seguido de mobilização gradual. Repouso no leito por período mais prolongado do que 2 a 3 dias não fornece qualquer benefício adicional. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis para dor aguda nas costas, mas muitas vezes são ineficazes ou fornecem melhora transitória ou mínima em pacientes com sinais ou sintomas de compressão medular. A utilidade da injeção epidural de esteroides é incerta.

Dor persistente, déficit neurológico crescente ou qualquer evidência de disfunção esfincteriana deve levar a RM, TC ou mielografia por TC, além de tratamento cirúrgico, caso seja indicado por esses procedimentos. A detecção de anormalidades estruturais por esses procedimentos de imagem não obriga ao tratamento cirúrgico, até que as circunstâncias clínicas sejam apropriadas – anormalidades degenerativas são comuns em indivíduos assintomáticos, em especial na idade avançada, e, portanto, podem não ter relevância clínica.

Persistência da dor e dor radicular, a despeito de cirurgia, podem ter várias causas, incluindo descompressão inadequada, herniação recorrente do material discal, compressão radicular ou lesão como resultado de procedimento cirúrgico, cirurgia executada no nível errado, complicações infecciosas ou inflamatórias da cirurgia, ou instabilidade vertebral. Em muitas instâncias, no entanto, não pode ser identificada uma causa específica, e a maioria dos pacientes não necessita de nova cirurgia. Contudo, a dor crônica neste cenário pode responder à estimulação medular. Existe um alto risco de os pacientes não voltarem a trabalhar.

Osteoartropatia lombar

Esta entidade tende a ocorrer mais tardiamente e causa dor lombar baixa, que aumenta com a atividade. A RM é o exame de imagem preferido; as anormalidades variam com a idade, e sua relevância clínica nem sempre é clara. Muitos indivíduos mais velhos assintomáticos apresentam alterações degenerativas da coluna lombar. Em pacientes com sintomas leves, um colete ortopédico é útil, enquanto em casos mais graves pode ser necessária uma cirurgia.

Até mesmo pequenas alterações podem causar disfunção radicular ou medular em pacientes com estenose congênita do canal vertebral (**estenose espinal**), levando à síndrome da **claudicação medular intermitente ou cauda equina**. Sintomas similares podem resultar de ossificação do ligamento flavo, lipomatose epidural, doença de Pott, osteomielite, artrite reumatoide ou estenose pós-traumática do canal vertebral. A síndrome é caracterizada por dor, estando algumas vezes acompanhada de fraqueza ou distúrbios sensoriais radiculares nas pernas, que ocorrem com atividade ou com certas posturas, melhorando com repouso.

Pacientes com sintomas leves a moderados, relacionados com a estenose vertebral, devem ser tratados de modo conservador com medicação para a dor, agentes anti-inflamatórios não esteroides e fisioterapia para reduzir a lordose lombar; alguns médicos também usam injeções epidurais de esteroides. Relaxantes musculares e fármacos antidepressivos também são frequentemente prescritos. Ainda faltam estudos que examinem os benefícios relativos e a relação custo-benefício dessas abordagens. O repouso no leito deve ser evitado. Se os sintomas forem graves, a cirurgia descompressiva é indicada quando o tratamento conservador de 3 a 6 meses não foi útil ou quando existe um déficit motor significativo ou sintomas da **síndrome da cauda equina** (compressão de raízes nervosas lombossacras no canal vertebral, abaixo da terminação da medula espinal [cone medular]). Estas cirurgias (laminectomia e hemilaminectomia, hemilaminotomia, fenestração, foraminotomia e implantação de dispositivos para distração intervertebral) levam ao alívio da dor, mas a rapidez e a extensão da recuperação são variáveis. As complicações incluem hematomas epidurais, descompressão inadequada com estenose residual, instabilidade e reossificação com nova compressão nervosa. Até 25% dos pacientes submetidos à descompressão cirúrgica necessitarão de nova cirurgia nos 10 anos seguintes.

Espondilite anquilosante

Dor e rigidez nas costas, seguidas de limitação progressiva dos movimentos, caracterizam este distúrbio, que ocorre predominantemente em homens jovens. Os achados radiológicos precoces e característicos consistem em esclerose e estenose das articulações sacroilíacas. O tratamento consiste em agentes anti-inflamatórios não esteroides, em especial indometacina ou ácido acetilsalicílico. A fisioterapia também é importante, incluindo os exercícios posturais.

Doença neoplásica

Tumores extradurais malignos são uma causa importante de dor nas costas e devem ser considerados quando existe dor persistente, que piora a despeito de repouso no leito. Esses tumores podem, eventualmente, levar à compressão medular ou a uma síndrome da cauda equina, dependendo do nível de envolvimento. Inicialmente, pode não haver alteração nas radiografias simples da coluna, mas uma cintilografia óssea algumas vezes é reveladora. Tumores osteogênicos benignos também produzem dor nas costas, e, nesse caso, as radiografias mostram uma lesão lítica; o tratamento é a excisão cirúrgica.

Infecções

Infecções tuberculosas e piogênicas das vértebras ou dos discos intervertebrais podem causar dor lombar progressiva e sensibilidade local. Embora algumas vezes não existam sinais sistêmicos de infecção, a contagem de leucócitos no sangue e a taxa de hemossedimentação estão elevadas. Os raios X podem mostrar uma estenose do espaço discal e uma massa de tecido mole, mas inicialmente costumam ser normais.

Infecção óssea (osteomielite) requer tratamento antimicrobiano em longo prazo; debridamento cirúrgico e drenagem também podem ser necessários. Abscessos epidurais vertebrais (Capítulo 9) se apresentam com dor localizada e sensibilidade à dor, algumas vezes associadas à osteomielite. Compressão medular pode ocorrer, com o início de uma paraplegia flácida rapidamente progressiva. RM, TC ou mielografia por TC, seguidas de tratamento cirúrgico, são feitas em caráter de urgência quando existem evidências de compressão medular. Em casos precoces e sem envolvimento neurológico, o tratamento com antibióticos pode ser suficiente.

Osteoporose

Dor lombar baixa é uma queixa comum em pacientes com osteoporose, e fraturas vertebrais podem ocorrer espontaneamente ou após um traumatismo trivial. A dor pode ser melhorada pelo uso de um colete para apoio das costas. É importante que os pacientes se mantenham ativos, parem de fumar e sigam uma dieta contendo quantidades adequadas de calorias, cálcio, vitamina D e proteína. O tratamento com estrogênios pode ser útil em mulheres na pós-menopausa, mas é menos usado que anteriormente. Os bifosfonados alendronato e risedronato podem ser úteis e reduzem a incidência de fraturas em estudos aleatórios. Outros agentes de antirreabsorção incluem o raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, e os bifosfonados ibandronato ou ácido zoledrônico, que também são eficazes para o tratamento da osteoporose. Em circunstâncias especiais, o hormônio paratireóideo, a calcitonina ou o estrôncio são úteis.

Doença de Paget na coluna

A doença de Paget, que se caracteriza por destruição e reparo ósseo excessivo, é de causa desconhecida, mas pode ter uma base familiar. A dor é comumente o primeiro sintoma. O envolvimento vertebral também pode levar a evidências de compressão medular ou radicular. Os níveis séricos de cálcio e fósforo são normais, mas a fosfatase alcalina está acentuadamente elevada. A hidroxiprolina urinária e o cálcio estão aumentados quando a doença está ativa. Radiografias mostram expansão e diminuição da densidade dos ossos envolvidos, e fissuras de fraturas podem ser evidentes nos ossos longos.

Na doença progressiva ativa, o tratamento com calcitonina ou bifosfonados reduz a atividade osteoclástica. A cirurgia descompressiva algumas vezes é necessária para complicações neurológicas.

Anomalias congênitas

Anomalias vertebrais menores podem causar dor devido às alterações mecânicas ou de alinhamento ou à redução no tamanho do canal espinal, que torna a medula ou as raízes nervosas mais passíveis de compressão por alterações degenerativas ou outras. Crianças e adultos jovens com defeitos congênitos da fusão vertebral (**disrafismo espinal**) ocasionalmente apresentam dor, déficit neurológico em uma ou ambas as pernas, ou distúrbios esfincterianos. O tratamento é o da causa subjacente.

A **estenose espinal** pode levar à síndrome da claudicação neurogênica, mas os sintomas em geral se desenvolvem mais tarde, quando alterações degenerativas menores se sobrepõem à anomalia congênita, como discutido anteriormente.

Aracnoidite

Dor grave nas costas e nas pernas pode resultar de inflamação e fibrose da camada aracnoide das meninges medulares (aracnoidite), que pode ser idiopática ou causalmente relacionada a cirurgia prévia, infecção, mielografia ou doença discal de longa duração. Não existe tratamento adequado, mas a cirurgia pode ser possível quando a aracnoidite é localizada. A estimulação medular pode fornecer um alívio sintomático. Esta condição é considerada com mais detalhes no Capítulo 9.

Dor referida

Doença das articulações do quadril pode causar dor lombar e nas coxas, que aumenta com a atividade; o exame revela limitação do movimento na articulação, com um **sinal de Patrick** positivo (dor no quadril à rotação externa do quadril), e as radiografias mostram alterações degenerativas. Aneurismas da aorta, isquemia cardíaca, doença visceral e geniturinária (em especial distúrbios pélvicos na mulher) e massas retroperitoneais também podem causar dor nas costas. Frequentemente, existem outros sinais ou sintomas que sugerem o distúrbio subjacente.

Dor lombar crônica inespecífica

Em muitos pacientes cuja dor lombar crônica representa um problema difícil para o tratamento, não há sinais clínicos objetivos ou causa óbvia para a dor, a despeito de investigações detalhadas. Em alguns casos, a dor pode ter uma base postural; em outros, pode ser uma manifestação somática de um distúrbio psiquiátrico. A dor, que inicialmente tem uma base orgânica, é acentuada ou perpetuada por fatores não orgânicos, levando a incapacidade que não corresponde aos sintomas.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides podem fornecer um alívio sintomático a curto prazo. Existe alguma controvérsia quanto ao uso crônico de analgésicos narcóticos em pacientes com dor lombar persistente, mas tais agentes devem ser evitados. O tratamento com fármacos antidepressivos tricíclicos algumas vezes é útil, e uma avaliação psiquiátrica pode ter utilidade. Repouso no leito não é recomendado e não fornece benefícios maiores que a atividade limitada pelos sintomas. Procedimentos cirúrgicos devem ser evitados.

DOR CERVICAL

A dor cervical é um problema comum na população em geral; estudos indicam que cerca de um terço da população adulta apresentou dor cervical há um ano, em algumas instâncias tendo mais de seis meses de duração.

Anormalidades congênitas da coluna cervical, como hemivértebras ou vértebras fundidas, impressão basilar e instabilidade da articulação atlanto-axial, podem causar dor cervical.

Distúrbios traumáticos, infecciosos e neoplásicos mencionados previamente como causas de dor lombar baixa também podem afetar a coluna vertebral e, então, produzir dor no pescoço. A artrite reumatoide pode envolver a medula, especialmente na região cervical, levando a dor, rigidez e mobilidade diminuída; compressão medular pode resultar de deslocamento vertebral ou subluxação atlanto-axial, que pode trazer risco à vida caso não seja tratada por fixação.

Lesões cervicais são uma causa importante de dor cervical. Lesões tipo **chicote** em flexão-extensão se tornaram especialmente comuns como resultado de acidentes automobilísticos. Outras lesões cervicais ocultas, como fendas e fissuras discais, podem ser responsáveis por sintomas em alguns casos, mas são de difícil reconhecimento. O tratamento de sintomas persistentes após lesões em chicote é controverso. Medidas terapêuticas conservadoras são apropriadas. Outras abordagens algumas vezes defendidas incluem bloqueio das articulações facetárias cervicais com bupivacaína e injeção dentro das articulações com corticosteroides do tipo *depot*, mas a resposta é variável e frequentemente fugaz. Articulações facetárias cervicais subluxadas são outra complicação bem conhecida de acidentes automobilísticos. Mesmo traumatismos pequenos podem levar a fraturas cervicais em uma região aparentemente anquilosada, em pacientes com hiperostose esquelética idiopática difusa, mas a maioria dos déficits neurológicos é comum nessas circunstâncias.

Protrusão aguda de disco cervical

Os pacientes podem se apresentar com dor radicular no pescoço e no braço, exacerbada pelo movimento da cabeça. O mecanismo responsável pela dor não está claro; a pressão sobre as raízes nervosas provavelmente não seja a única causa, pois a dor pode se resolver com o tempo e com as medidas conservadoras, a despeito da persistência da compressão. Com uma herniação lateral do disco, pode haver também alterações segmentares motoras, sensoriais ou reflexas, geralmente no nível C6 ou C7, do lado afetado (Figura 9-9 e Tabela 9-12). Com herniações dirigidas mais centralmente, pode ocorrer paraparesia espástica e um distúrbio de sensibilidade nas pernas, algumas vezes acompanhados de comprometimento da função esfincteriana, como resultado do envolvimento medular. O diagnóstico é confirmado por TC, RM ou mielografia por TC. No entanto, esses estudos de imagem podem mostrar anormalidades em indivíduos assintomáticos na meia-idade ou mais tarde, de modo que cada protrusão discal pode ser incidental e não estar relacionada com os sintomas do paciente. A eletromiografia pode ajudar a estabelecer que as anormalidades anatômicas têm relevância funcional.

Em casos leves, repouso no leito ou tração cervical intermitente, seguidos de imobilização do pescoço, com um colar cervical, ajudam, mas a duração ideal do tratamento é desconhecida. Espasmo muscular doloroso pode ser melhorado com relaxantes musculares. Se essas medidas falharem ou quando existir um déficit neurológico significativo, o tratamento cirúrgico pode ser necessário. Repouso no leito costuma ser prescrito, mas a duração ideal ainda não está clara. Muitos médicos recomendam atualmente um repouso por 2 ou 3 dias, e não um repouso prolongado, pois não existe evidência de benefício agregado com períodos mais prolongados. Um esquema curto de administração de esteroides por via oral é por vezes prescrito, mas essa abordagem requer validação.

Espondilose cervical

Esta é uma causa importante de dor no pescoço e nos membros superiores, algumas vezes acompanhada de um déficit motor ou sensorial segmentar nos braços ou por paraparesia espástica. Ela é discutida no Capítulo 9.

HERPES-ZÓSTER (LESÕES EXANTEMATOSAS)

Este distúrbio viral torna-se mais comum com o avançar da idade, causando uma reação inflamatória em uma ou mais raízes dorsais ou gânglios de nervos cranianos, na raiz afetada ou no próprio nervo, e no LCS. Parece ser uma reativação espontânea do vírus varicela, que permanece em estado latente nos gânglios sensoriais após infecção prévia. O herpes-zóster é comum em pacientes com linfoma, especialmente após radioterapia regional.

A queixa inicial é de uma dor em queimação ou aguda no dermátomo envolvido, seguida pelo desenvolvimento de uma erupção eritematosa vesicular após 2 a 5 dias. A dor pode diminuir de intensidade depois do desenvolvimento da erupção. Essa erupção forma crostas e descama após alguns dias e depois desaparece, deixando pequenas cicatrizes anestésicas. A infecção secundária é comum. A dor e as disestesias podem durar várias semanas ou, em algumas instâncias, persistir por vários meses (**neuralgia pós-herpética**) antes de desaparecer.

A neuralgia pós-herpética tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas mais idosas, quando a erupção é grave ou tem duração mais longa antes da consulta médica e quando ocorre o envolvimento da primeira divisão do nervo trigêmeo (V1). O aumento da incidência e da gravidade da neuralgia pós-herpética, com a idade, pode refletir uma redução da imu-

nidade mediada por células, específica para o vírus e relacionada à idade. Não está claro se o comprometimento imunológico secundário a infecção por HIV ou doença do tecido conectivo predispõe à neuralgia pós-herpética.

A dor é exacerbada quando se toca a área envolvida. A sensibilidade superficial muitas vezes está comprometida no dermátomo afetado; fraqueza focal e atrofia também podem ocorrer. Os sinais em geral estão limitados a um dermátomo, mas ocasionalmente podem existir mais dermátomos envolvidos. Pleocitose leve e uma concentração proteica aumentada algumas vezes podem ser observadas no LCS. Os locais mais comumente envolvidos são os **dermátomos torácicos**, mas o envolvimento da primeira divisão do nervo trigêmeo (V) (que também é comum) é especialmente desagradável e pode levar à formação de cicatrizes corneanas e anestesia, assim como a muitas outras complicações oculares.

A paralisia do nervo facial (VII), que ocorre em associação à erupção herpética que envolve a orelha, o palato, a faringe ou o pescoço, é denominada **síndrome de Ramsay Hunt**. Outras complicações raras do herpes-zóster incluem outras neuropatias motoras, meningite, encefalite, mielopatia e angiopatia cerebral.

A administração de **vacina com vírus zóster vivo atenuado** a pacientes com mais de 60 anos de idade é uma abordagem importante para prevenir a ocorrência de herpes-zóster e, portanto, neuralgia pós-herpética. Não existe tratamento específico depois que o herpes-zóster tiver se desenvolvido. Analgésicos fornecem alívio sintomático. Corticosteroides podem reduzir a duração e a gravidade da erupção aguda, mas não a probabilidade de ocorrência da neuralgia pós-herpética. A incidência da neuralgia pós-herpética pode ser reduzida pela administração oral de aciclovir ou fanciclovir a pacientes com herpes-zóster, mas isso é incerto. Embora a neuralgia pós-herpética possa ser desagradável, duloxetina (60 mg uma vez ao dia) ou pregabalina (150 mg aumentados para 300 mg ao dia após uma semana, administrados em doses divididas, até o máximo de 600 mg ao dia) podem ser úteis para o alívio da dor. Algumas vezes, a dor também responde ao tratamento com carbamazepina, até 1.200 mg/dia; fenitoína, 300 mg/dia; gabapentina, até 3.600 mg/dia, ou amitriptilina, 10 a 100 mg ao deitar.

As tentativas para melhorar a neuralgia pós-herpética pela secção do nervo periférico em geral são pouco gratificantes, mas a aplicação tópica de anestésicos locais, às vezes, é útil, como o creme de capsaicina aplicado topicamente, talvez em virtude da depleção do peptídeo mediador da dor, a partir de neurônios sensitivos periféricos. Metilprednisolona intratecal pode ser útil para os casos de dor intratável.

REFERÊNCIAS

Gerais

Aminoff MJ. *Electromyography in Clinical Practice*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1998.

Aminoff MJ, ed. *Neurology and General Medicine.* 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-251.

Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy.* 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2005.

Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs*. 2007;67:2121-2133.

Layzer RB. *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease.* vol 25 of: *Contemporary Neurology Series.* Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1984.

Low PA. Autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:605-609.

Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003;27:646-661.

Mogyoros I, Bostock H, Burke D. Mechanisms of paresthesias arising from healthy axons. *Muscle Nerve*. 2000;23:310-320.

Nardin RA, Johns DR. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2001;24:170-191.

Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve*. 2006;34:559-571.

Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*. 2003;28:525-541.

Polineuropatias – Geral

Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:531-555.

Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2005.

Federici T, Boulis N. Gene therapy for peripheral nervous system diseases. *Curr Gene Ther*. 2007;7:239-248.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573-581.

Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin*. 2007;25:277-301.

Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology–therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:36-44.

Vernino S, et al. Antibody testing in peripheral neuropathies. *Neurol Clin.* 2007;25:29-46.

Polineuropatias – Inflamatórias idiopáticas

Brannagan TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve.* 2009;39:563-578.

De Sousa EA, Brannagan TH: Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2006;8:91-103.

Donofrio PD. Immunotherapy of idiopathic inflammatory -neuropathies. *Muscle Nerve*. 2003;28:273-292.

Douglas MR, Winer JB. Guillain-Barré syndrome and its -treatment. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:1569-1574.
Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119:1055-1066.
Hughes RA. Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs*. 2003;63:275-287.
Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6:CD002063.
Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD001446.
Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007;130:2245-2257.
Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:57-62.
Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol*. 2010;67:802-807.
Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin*. 2007;25:71-87.
Lunn MPT, Willison HJ. Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:249-258.
Magda P, Latov N, Brannagan TH 3rd, Weimer LH, Chin RL, Sander HW. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2003;60:1755-1759.
Oh SJ, Kurokawa K, de Almeida DF, Ryan HF Jr, Claussen GC. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2003;61:1507-1512.
Rezania K, Gundogdu B, Soliven B. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Front Biosci*. 2004;9:939-945.
Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology*. 2003;60(suppl 3):S8-S15.
Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2001;24:311-324.
Steck AJ, Czaplinski A, Renaus S. Inflammatory demyelinating neuropathies and neuropathies associated with monoclonal gammopathies: treatment update. *Neurotherapeutics*. 2008;5:528-534.
Toothaker TB, Brannagan TH III. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:63-70.
Vallat J-M, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol*. 2010;9:402-412.
van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008; 7:939-950.
van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2002;1:491-498.
van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:245-253.
Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2007;35:691-711.

Polineuropatias – Metabólicas e nutricionais

Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med*. 2007;8:410-418.
Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med*. 2009;26:1019-1026.
Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:160-173.
Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:750-755.
Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology*. 2007;68:1843-1850.
Kharbanda PS, Prabhakar S, Chawla YK, Das CP, Syal P. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:922-926.
Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*. 2007;35:273-290.
McKeage K. Treatment options for the management of diabetic painful neuropathy: best current evidence. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:553-557.
Podwall D, Gooch C. Diabetic neuropathy: clinical features, -etiology, and therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:55-61.
Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:331-340.
Saperstein DS, Barohn RJ. Peripheral neuropathy due to cobalamin deficiency. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4:197-201.
Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007;36:144-166.

Polineuropatias – Infecciosas e granulomatosas

Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve*. 2003; 28:542-552.
Gonzalez-Duarte A, Cikurel K, Simpson DM. Managing HIV peripheral neuropathy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2007;4:114-118.

Herrmann DN, McDermott MP, Henderson D, et al. Epidermal nerve fiber density, axonal swellings and QST as predictors of HIV distal sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;29:420-427.

Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 2002;359:2085-2086.

Lopez OL, Becker JT, Dew MA, Caldararo R. Risk modifiers for peripheral sensory neuropathy in HIV infection/AIDS. *Eur J Neurol*. 2004;11:97-102.

Manji H. Neuropathy in HIV infection. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:589-592.

Pati S, Goodfellow JA, Iyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J*. 2008;84:354-360.

Said G. Infectious neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25:115-137.

Van Brakel WH: Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev*. 2000;71(suppl):S146-S153.

Verma S, Micsa E, Estanislao L, Simpson D. Neuromuscular -complications in HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:62-67.

Polineuropatias – Vasculites e doença vascular do colágeno

Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25:89-113.

Dyck PJ. The clinical heterogeneity of immune sensory and autonomic neuropathies with (or without) sicca. *Brain*. 2005;128:2480-2482.

Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue disease. *Muscle Nerve*. 2001;24:154-169.

Schaublin GA, Michet CJ, Dyck PJ, Burns TM. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet Neurol*. 2005;4:853-865.

Polineuropatias – Neoplásicas e Paraproteinêmicas

Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005376.

Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol*. 2003;23:215-224.

Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36:411-423.

Dalakas MC. Pathogenesis and treatment of anti-MAG neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:71-83.

European Federation of Neurological Societies, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2006;13:809-818.

Forman AD. Peripheral neuropathy and cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004;6:20-25.

Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study From 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67:330-335.

Kwan JY. Paraproteinemic neuropathy. *Neurol Clin*. 2007;25:47-69.

Latov N. Prognosis of neuropathy with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000;23:150-152.

Ponsford S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow--up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000;23:164-174.

Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol*. 2011;18:1291-1298.

Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve*. 2000;23:1800-1818.

Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve*. 2002;26:189-193.

Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol*. 2001;11:399-407.

Wicklund MP, Kissel JT. Paraproteinemic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2001;3:147-156.

Polineuropatias – Induzidas por fármacos

Mastaglia FL. Drug-induced disorders of the nervous system. In: Aminoff MJ, ed. *Neurology and General Medicine*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:695-719.

Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Lewis CR, Kiernan MC. Early, progressive, and sustained dysfunction of sensory axons underlies paclitaxel--induced neuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;43:367-374.

Parry GJ. Neurological complications of toxin exposure in the workplace. In: Aminoff MJ, ed. *Neurology and General Medicine*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:749-768.

Polineuropatias – Hereditárias

Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. *Prog Brain Res*. 2004;146:477-492.

Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic -features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology*. 2000;54:40-44.

Axelrod FB. Familial dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2004;29:352-363.

Chance PF. Genetic evaluation of inherited motor/sensory neuropathy. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:228-242.

Chance PF. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. *Neuromolecular Med*. 2006;8:159-174.

Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*. 2007;6:245-257.

Klein CJ. The inherited neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25:173-207.

Li J, Krajewski K, Lewis RA, Shy ME. Loss-of-function -phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*. 2004;29:205-210.

Nave KA, Sereda MW, Ehrenreich H. Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies–from basic to clinical research. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:453-64.
Nicholson GA. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies: clinical and molecular advances. *Muscle Nerve*. 2006;33:589-597.
Scherer SS. Finding the causes of inherited neuropathies. *Arch Neurol*. 2006;63:812-816.
Scott KR, Kothari MJ. Hereditary neuropathies. *Semin Neurol*. 2005;25:174-184.
Shy M, Jáni A, Krajewski K, et al. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain*. 2004;127:371-384.
Shy ME, Garbern JY, Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. *Lancet Neurol*. 2002;1:110-118.
Vallat JM. Dominantly inherited peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:699-714.

Neuropatias por aprisionamento

Arle JE, Zager EL. Surgical treatment of common entrapment neuropathies in the upper limbs. *Muscle Nerve*. 2000;23:1160-1174.
Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007;335:343-346.
Campbell WW, Landau ME. Controversial entrapment neuropathies. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19:597-608.
Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AJ. *Entrapment Neuropathies*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, Bertelsmann FW, de Krom MC, Bouter LM. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:1245-1251.
Han SE, Boland RA, Krishnan AV, Vucic S, Lin CS, Kiernan MC. Ischaemic sensitivity of axons in carpal tunnel syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14:190-200.
Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, et al. Surgery versus non--surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2009;374:1074-1081.
Stewart JD. *Focal Peripheral Neuropathies*. 4th ed. West Vancouver, Canada: JBJ Publishing; 2010.

Lesões radiculares e do plexo (ver também síndromes dolorosas)

Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*. 2011;11:64-72.
Bruggeman AJ, Decker RC. Surgical treatment and outcomes of lumbar radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2011;22:161-177.
Casey E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2011;22:1-5.
Decker RC. Surgical treatment and outcomes of cervical radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2011;22:179-191.
Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. *Muscle Nerve*. 2004;30:547-568.
Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczyn´ski J. Radiation--induced brachial plexus neuropathy—aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol*. 2007;45:26-30.
Halperin JJ. Spirochetal infections of the nervous system. In: Aminoff MJ, ed. *Neurology and General Medicine*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:789-802.
Halperin LL. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2003;28:133-143.
Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol*. 2004;24:385-393.
Johansson S, Svensson H, Larsson LG, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients—a long-term follow-up. *Acta Oncol*. 2000;39:373-382.
Koes BW, Scholten RJ, Mens JM, Bouter LM. Efficacy of -non-steroidal antiinflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:214-223.
Wilbourn AJ. Plexopathies. *Neurol Clin*. 2007;25:139-171.
Yee T. Recurrent idiopathic lumbosacral plexopathy. *Muscle Nerve*. 2000;23:1439-1442.

Mielopatias

Aghakhani N, Parker F, David P, et al. Long-term follow--up of Chiari-related syringomyelia in adults: analysis of 157 surgically treated cases. *Neurosurgery*. 2009;64:308-315.
Bonfield CM, Levi AD, Arnold PM, Okonkwo DO. Surgical management of post-traumatic syringomyelia. *Spine*. 2010; 35(suppl):S245-S258.
Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:253-265.
Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, et al. Elucidating the patho-physiology of syringomyelia. *J Neurosurg*. 1999;91:553-562.
Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lücking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:822-827.
Hsu W, Dorsi MJ, Witham TF. Surgical management of cervical spondylotic myelopathy. *Neurosurg Q*. 2009;19:302-307.
Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. 2010;257:869-881.
Karantanas AH, Markonis A, Bisbiyiannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI finding. *Neuroradiology*. 2000;42:115-117.
Kelkar P, Chang S, Muley SA. Response to oral supplementation in copper deficiency myeloneuropathy.*J Clin Neuromuscul Dis*. 2008;10:1-3.
Klineberg E. Cervical spondylotic myelopathy: a review of the evidence. *Orthop Clin North Am*. 2010;41:193-202.
Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, Statham PF. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD001466.

Siebert E, Prüss H, Klingebiel R, Failli V, Einhäupl KM, Schwab JM. Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:392-403.
Tracy JA, Bartleson JD. Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist*. 2010;16:176-187.

Síndromes dolorosas

Ahn NU, Ahn UM, Andersson GB, An HS. Operative treatment of the patient with neck pain. *Phys Med Clin North Am*. 2003;14:675-692.
Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000447.
Atlas SJ, Nardin RA. Evaluation and treatment of low back pain: an evidence-based approach to clinical care. *Muscle Nerve*. 2003;27:265-284.
Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-e88.
Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9:807-819.
Bogduk N. The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Phys Med Clin North Am*. 2003;14:455-472.
Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:463-472.
Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007;67:1265-1189.
Emery EC, Young GT, Berrosco EM, Chen L, mcNaughtoin PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science.* 2011;333:1462-1466.
Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150:573-581.
Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009;374:1252-1261.
Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem MF. The Cochrane review of bed rest for acute low back pain and sciatica. *Spine*. 2000;25:2932-2939.
Hayden JA, van Tulder MW, Tomlinson G. Systematic review: strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. *Ann Intern Med*. 2005;142:776-785.
Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD002014.
Isose S, Misawa S, Sakurai K, et al. Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:719-724.
Jarvic JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med*. 2002;137:586-597.
Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9(3 suppl):21-26.
Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1581-1195.
Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic -neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006866.
Nygaard OP, Kloster R, Solberg T. Duration of leg pain as a predictor of outcome after surgery for lumbar disc herniation: a prospective cohort study with 1-year follow up. *J Neurosurg*. 2000;92(suppl):131-134.
Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol.* 2009;65:629-638.
Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2004;62:285-288.
Oxman MN, Levin MJ, Shingles Prevention Study Group. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Infect Dis*. 2008;197(suppl 2):S228-S236.
Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizqirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated -peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:45-52.
Rowbotham MC. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2006;22:425-429.
Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348:1223-1232.
Siebert E, Prüss H, Klingebiel R, Failli V, Einhäupl KM, Schwab JM. Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:392-403.
Stacey BR, Glanzman RL. Use of gabapentin for postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2003;25:2597-2608.
Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*. 2003;28:2540-2545.
Stanton-Hicks M, Salamon J. Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:46-62.
Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007;128:148-56.
Valls I, Saraux A, Goupille P, Khoreichi A, Baron D, Le Goff P. Factors predicting radical treatment after in-hospital conservative management of disk-related sciatica. *Bone Joint Surg*. 2001;68:50-58.
van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD007431.
Vroomen PC, de Krom MC, Slofstra PD, Knottnerus JA. Conservative treatment for sciatica: a systematic review. *J Spinal Disord*. 2000;13:463-469.
Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ*. 2007;334:1211-1215.
Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2008;358:794-810.

11

Distúrbios do movimento

Os distúrbios do movimento (algumas vezes denominados **distúrbios extrapiramidais**) comprometem a regulação de atividades motoras voluntárias, sem afetar diretamente a força, a sensibilidade ou a função cerebelar. Eles incluem os distúrbios **hipercinéticos**, associados a movimentos involuntários anormais, e os distúrbios **hipocinéticos**, caracterizados pela pobreza de movimentos. Os distúrbios do movimento resultam da disfunção de estruturas profundas de substância cinzenta subcortical, denominadas **núcleos da base**. Embora não exista uma definição anatômica universalmente aceita dos núcleos da base, pode-se considerar, para propósitos clínicos, que compreendem o núcleo caudado, o putame, o globo pálido (GPi), o núcleo subtalâmico e a substância negra. O putame e o globo pálido são denominados coletivamente **núcleo lentiforme**; a combinação de núcleo lentiforme e núcleo caudado é denominada **corpo estriado**.

O circuito básico dos núcleos da base consiste em três alças neuronais que interagem (**Figura 11-1**). A primeira é uma **alça corticocortical**, que passa do córtex cerebral, pelo núcleo caudado e putame, o segmento interno do globo pálido e o tálamo, voltando então ao córtex cerebral. A segunda é uma alça **nigroestriatal**, conectando a substância negra com o caudado e o putame. A terceira, uma alça **estriadopalidal**, projeta-se do caudado e do putame para um segmento externo do globo pálido, depois para o núcleo subtalâmico e, finalmente, para o segmento interno do globo pálido. Em alguns distúrbios do movimento (p. ex., doença de Parkinson), pode ser identificado um local discreto da patologia dentro dessas três vias; em outros casos (p. ex., no tremor essencial), a anormalidade anatômica exata é desconhecida.

TIPOS DE MOVIMENTOS ANORMAIS

A categorização de um movimento anormal é, em geral, o primeiro passo em direção ao diagnóstico neurológico. Os movimentos anormais podem ser classificados como tremor, coreia, atetose ou distonia, balismo, mioclonia ou tiques. Tais movimentos

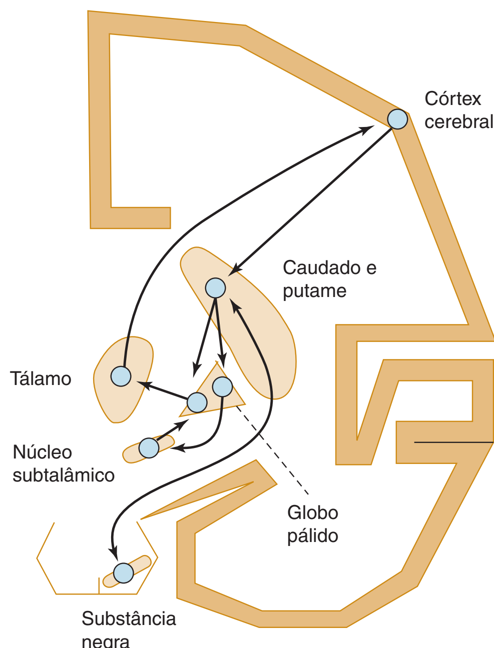


Figura 11-1 Circuito neuronal básico dos núcleos da base.

podem se originar em diversos contextos, como em distúrbios degenerativos ou com lesões estruturais. Em muitos distúrbios, os movimentos anormais são a única característica clínica.

TREMOR

Um **tremor** é um movimento oscilatório rítmico, melhor caracterizado por sua relação com a atividade motora voluntária, ou seja, se ocorre em repouso, durante a manutenção de uma postura particular ou durante o movimento. As principais causas de tremores estão listadas na **Tabela 11-1**. O tremor é intensificado pelo estresse emocional e desaparece com o sono. Um tremor que ocorre quando o membro está em repouso geralmente é conhecido como **tremor estático** ou **tremor de repouso**. Se estiver presente durante a manutenção de uma postura, é denominado **tremor postural**; embora possa continuar durante o movimento, os movimentos não aumentam sua gravidade. Quando o tremor está presente durante o movimento, mas não durante o repouso, em geral é denominado **tremor intencional** ou **cinético**. O tremor postural e o tremor intencional também são denominados **tremores de ação**.

Tabela 11-1 Causas de tremor

Tremor postural
Tremor fisiológico Tremor fisiológico ampliado Ansiedade ou medo Atividade física excessiva ou privação do sono Abstinência de sedativos ou álcool Toxicidade por fármacos (p. ex., lítio, broncodilatadores, valproato de sódio, antidepressivos tricíclicos) Envenenamento por metais pesados (p. ex., mercúrio, chumbo, arsênico) Envenenamento por monóxido de carbono Tireotoxicose Tremor familiar (autossômico dominante) ou idiopático (essencial benigno) Tremor distônico Distúrbios cerebelares Doença de Wilson
Tremor intencional
Doença do tronco cerebral ou doença cerebelar Toxicidade por fármacos (p. ex., álcool, anticonvulsivantes, sedativos) Doença de Wilson Tremor distônico
Tremor residual
Parkinsonismo Doença de Wilson Envenenamento por metais pesados (p. ex., mercúrio) Tremor distônico

TREMOR POSTURAL

Tremor fisiológico

Um tremor de **8 a 12 Hz** das mãos estendidas é um achado normal. Sua base fisiológica é incerta.

Tremor fisiológico exacerbado

O tremor fisiológico pode estar exacerbado por medo ou ansiedade. Um tremor postural mais evidente também pode ser encontrado após atividade física excessiva ou privação do sono. Ele pode complicar o tratamento com certos fármacos (em especial lítio, antidepressivos tricíclicos, valproato de sódio e broncodilatadores), sendo evidente em pacientes alcoolistas ou durante a abstinência alcoólica ou de outras drogas. É comum na tireotoxicose, podendo também resultar do envenenamento com várias substâncias, incluindo mercúrio, chumbo, arsênico e monóxido de carbono. Não existe tratamento medicamentoso específico.

Outras causas

O tipo mais comum de tremor postural anormal é o **tremor essencial benigno**, que tem uma base familiar. O tremor postural também pode ser evidente em pacientes com doença de Wilson ou distúrbios cerebelares. Tremor postural das mãos, que é indistinguível do tremor essencial, pode ocorrer em pacientes com distonia. A designação **tremor** distônico refere-se a um tremor postural ou de intenção, que ocorre em uma parte do corpo já afetada por distonia. Ele é parte da distonia e é mais proeminente quando é feita uma tentativa de oposição à postura distônica.

ASTERIXE

A asterixe pode estar associada a tremor postural, mas é considerada uma forma de **mioclonia** (ver discussão adiante) do que um tremor. Essa condição costuma ser observada em pacientes com **encefalopatia metabólica**, como ocorre na insuficiência hepática ou renal.

Para detectar a asterixe, o examinador pede ao paciente que mantenha os braços estendidos, com os dedos e os punhos em extensão. A cessação episódica da atividade muscular causa uma flexão súbita do punho, seguida por um retorno à extensão, de modo que as mãos batem em um ritmo regular ou, mais frequentemente, irregular. Um fenômeno similar pode ser demonstrado nos tornozelos. A asterixe desaparece com a melhora da encefalopatia metabólica.

TREMOR INTENCIONAL (CINÉTICO)

O tremor intencional ou cinético ocorre durante a atividade. Quando se pede ao paciente que toque o

próprio nariz com um dedo, por exemplo, o braço apresenta um tremor durante o movimento, mais acentuado assim que o alvo é atingido. Esta forma de tremor algumas vezes é interpretada erroneamente como uma ataxia de membro, mas esta última não apresenta um componente oscilatório rítmico.

O tremor intencional resulta de uma lesão afetando o **pedúnculo cerebelar superior**. Como este tremor é muito grosseiro, pode levar a incapacidade funcional grave.

Não existe tratamento medicamentoso satisfatório, mas a cirurgia estereotática do núcleo ventrolateral contralateral do tálamo, ou a estimulação do tálamo com alta frequência por meio de um dispositivo implantado, algumas vezes, é útil quando os pacientes estão gravemente incapacitados.

O tremor intencional também pode ocorrer – juntamente com outros sinais de envolvimento cerebelar – como manifestação de toxicidade de certos fármacos sedativos ou anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína) ou álcool; este tremor é observado em pacientes com a doença de Wilson.

TREMOR RESIDUAL

Parkinsonismo

O tremor residual geralmente tem uma frequência de **4 a 6 Hz** e é característico do parkinsonismo, seja o distúrbio idiopático ou o secundário (ou seja, de origem pós-encefálica, tóxica ou induzida por drogas). A frequência do tremor, sua relação com a atividade e a presença de rigidez ou hipocinesia em geral distinguem o tremor do parkinsonismo das demais formas de tremor. O tremor nas mãos pode ser semelhante ao movimento de "**enrolar pílulas**" – movimentos rítmicos, circulares, de oposição de polegar e dedo indicador. Pode haver flexão e extensão alternantes dos dedos das mãos ou pronação e supinação alternantes do antebraço; nos pés, movimentos rítmicos de flexão e extensão são comuns. O parkinsonismo é discutido com mais detalhes adiante.

Outras causas

Causas menos comuns de tremor residual incluem doença de Wilson e envenenamento com metais pesados, como o mercúrio.

COREIA

A palavra **coreia** refere-se a abalos musculares irregulares e rápidos que ocorrem involuntariamente e de modo imprevisível em diferentes partes do corpo. Nos casos mais exuberantes, os movimentos voluntários intensos dos membros e da cabeça, além das caretas faciais e dos movimentos da língua, são inconfundíveis. Os movimentos voluntários podem estar distorcidos pelos movimentos involuntários sobrepostos. Nos casos leves, no entanto, os pacientes podem demonstrar somente inquietação e desajeitamento persistentes. A força em geral está mantida, mas pode existir dificuldade em manter a contração muscular, de modo que, por exemplo, um aperto de mão é relaxado intermitentemente (**pegada em ordenha**, também conhecida como **mão de ordenha** ou **sinal de ordenha**). A marcha se torna irregular e instável, e o paciente mergulha ou balança de um lado para o outro (**marcha dançante**). A fala se torna irregular em volume e tempo, podendo ter um caráter explosivo. Em alguns pacientes, existem movimentos atetóticos ou postura distônica proeminente (ver adiante). A coreia desaparece com o sono.

A base patológica da coreia não está clara, mas, em alguns casos, pode estar associada à perda celular no núcleo caudado e no putame, podendo ser provocada por agonistas dopaminérgicos. As causas da coreia são apresentadas na **Tabela 11-2** e discutidas mais adiante, neste capítulo. Quando a coreia é decorrente de um distúrbio médico tratável, como policitemia vera ou tireotoxicose, o tratamento adequado do distúrbio primário abole a discinesia.

HEMIBALISMO

Hemibalismo é uma coreia unilateral especialmente violenta, pois os músculos proximais dos membros estão envolvidos. Essa condição em geral é decorrente de doença vascular no **núcleo subtalâmico** contralateral, e costuma ocorrer resolução espontânea nas semanas que seguem seu início. Algumas vezes, o hemibalismo é decorrente de outros tipos de doença estrutural; no passado, o hemibalismo era uma complicação ocasional da talamotomia. O tratamento farmacológico é similar ao da coreia (discutida adiante).

DISTONIA E ATETOSE

O termo **atetose** geralmente significa movimentos anormais que são lentos, sinuosos e parecem contorções. Quando os movimentos são tão mantidos que mais parecem posturas anormais, usa-se o termo **distonia** e, atualmente, muitos usam os termos como sinônimos. Na distonia, a contração muscular excessiva ou inapropriada (frequentemente músculos agonistas e antagonistas) leva a posturas anormais mantidas da região corporal afetada. Os movimentos e as posturas anormais podem ser generalizados ou têm uma localização restrita, como no pescoço (torcicolo), na mão e no antebraço (câibra do escritor), ou na boca (distonia oromandibular). Nas distonias restritas, um ou mais membros podem estar afetados (**distonia**

Tabela 11-2 Causas de coreia

Hereditárias
Doença de Huntington Distúrbios semelhantes à doença de Huntington (HDL) Atrofia dentatorrubropalidoluisiana Coreia hereditária benigna Doença de Wilson Coreoatetose paroxística Coreia familiar com acantocitose associada
Encefalopatia estática (paralisia cerebral) adquirida no período pré-natal ou perinatal (p. ex., por anoxia, hemorragia, traumatismo, kernicterus)
Coreia de Sydenham
Coreia gravídica
Toxicidade por drogas
Levodopa e outros fármacos dopaminérgicos Fármacos antipsicóticos Lítio Fenitoína Contraceptivos orais Outras (p. ex., anticolinérgicos, baclofeno, carbamazepina, digoxina, felbamato, lamotrigina, valproato, certas drogas recreacionais)
Distúrbios médicos diversos
Tireotoxicose, hipoparatireoidismo, doença de Addison Hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipernatremia Hiperglicemia, hipoglicemia Policitemia vera Cirrose hepática Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolipídica primária Encefalite ou meningoencefalite (vários vírus, incluindo vírus da imunodeficiência humana, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, outros microrganismos) Síndrome paraneoplásica
Distúrbios cerebrovasculares
Vasculite Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico Hematoma subdural
Lesões estruturais do núcleo subtalâmico

segmentar), ou o distúrbio pode estar restrito a grupos musculares localizados (**distonia focal**). A distonia generalizada pode ser idiopática ou secundária (**Tabela 11-3**).

FATORES QUE INFLUENCIAM A DISTONIA

Os movimentos anormais não estão presentes durante o sono. Eles costumam ser mais evidentes durante estresse emocional ou atividade voluntária. Em alguns casos, movimentos ou posturas anormais ocorrem somente durante atividade voluntária e, algumas vezes,

Tabela 11-3 Causas de distonia e atetose

Encefalopatia perinatal estática (paralisia cerebral)
Distúrbios de armazenamento lisossômico (p. ex., doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática)
Neuroacantocitose
Doença de Wilson
Doença de Huntington
Doença de Parkinson
Degenerações espinocerebelares
Fármacos Agonistas da levodopa e da dopamina Fármacos antipsicóticos Inibidores da recaptação da serotonina Outros (ver texto)
Distúrbios mitocondriais
Toxinas (p. ex., metanol, manganês, monóxido de carbono)
Encefalite
Anoxia isquêmica
Doença focal intracraniana
Paralisia supranuclear progressiva
Distonia de torção idiopática Hereditária Esporádica
Formas frustras da distonia de torção idiopática
Distonia responsiva à dopa
Distonia mioclônica
Fatores psicogênicos

somente durante atividades específicas como escrever, falar ou mastigar.

ETIOLOGIA

A Tabela 11-3 lista algumas das condições nas quais são encontrados distúrbios do movimento. Anoxia perinatal, traumatismo de parto e kernicterus decorrente de hiperbilirrubinemia são as causas mais comuns. Nessas circunstâncias, os movimentos anormais geralmente se desenvolvem antes dos cinco anos de idade. Um questionamento cuidadoso costuma revelar uma história de desenvolvimento precoce anormal e, frequentemente, convulsões. O exame pode revelar sinais de disfunção cognitiva ou déficit piramidal, além de distúrbio do movimento.

Movimentos e posturas distônicas são as características cardeais da **distonia de torção idiopática** (discutida adiante). A distonia de torção também pode ocorrer como uma manifestação da doença de

Wilson ou da doença de Huntington, ou ser uma sequela de encefalite.

Uma postura distônica aguda pode resultar do tratamento com fármacos antagonistas dos receptores da dopamina (discutido adiante).

A distonia lateralizada ocasionalmente pode estar relacionada a doença intracraniana focal, mas o contexto clínico no qual ocorre em geral identifica a causa subjacente.

MIOCLONIAS

Movimentos mioclônicos são contrações musculares rápidas, súbitas e espasmódicas. As mioclonias podem ser classificadas de acordo com sua distribuição, sua relação com estímulos precipitantes ou sua etiologia. As **mioclonias generalizadas** têm uma distribuição ampla, enquanto as **mioclonias focais** ou **segmentares** estão restritas a uma parte do corpo em particular. As mioclonias podem ser espontâneas ou originar de estimulação sensorial, do despertar ou da iniciação de um movimento (**mioclonia de ação**). As mioclonias podem ocorrer como um fenômeno normal (**mioclonia fisiológica**) em pessoas sadias, como uma anormalidade isolada (**mioclonia essencial**), ou como uma manifestação de epilepsia (**mioclonia epiléptica**). A mioclonia também pode ocorrer com vários distúrbios degenerativos, infecciosos e metabólicos (**mioclonia sintomática**), afetando o córtex cerebral, o tronco cerebral ou a medula espinal. Essa condição algumas vezes se manifesta não como uma contração muscular súbita e espasmódica, mas com a perda súbita da atividade muscular (**mioclonia negativa**). Esta é mais bem observada na **asterixe**: o paciente tenta manter os punhos hiperextendidos com os braços estendidos, mas o relaxamento transitório, intermitente e súbito dos músculos extensores, seguido pelo retorno da contração, leva a um "tremor tipo *flapping*".

MIOCLONIAS GENERALIZADAS

As causas das mioclonias generalizadas estão resumidas na **Tabela 11-4**. A mioclonia fisiológica inclui a mioclonia que ocorre logo após o adormecer ou despertar (**mioclonia noturna**), bem como o **soluço**. A mioclonia essencial é uma condição benigna que ocorre na ausência de outras anormalidades neurológicas e, algumas vezes, é hereditária. A mioclonia epiléptica pode ser impossível de diferenciar de formas não epilépticas. No entanto, pode ser possível distinguir os dois tipos eletrofisiologicamente, pela duração da descarga eletromiográfica associada ao movimento, pela demonstração de uma correlação eletroencefalográfica a uma relação temporal consistente com os movimentos, ou pela determinação de os músculos envolvidos no mesmo movimento são ativados de modo sincrônico.

Tabela 11-4 Causas de mioclonias generalizadas

Mioclonia fisiológica
Mioclonia noturna
Soluço
Mioclonia essencial
Mioclonia epilética
Mioclonia sintomática
Distúrbios degenerativos
Atrofia dentatorrubrotalâmica (síndrome de Ramsay Hunt)
Doenças de depósito (p. ex., doença com corpúsculos de Lafora)
Doença de Wilson
Doença de Huntington
Distrofia mioclônica
Doença de Alzheimer
Distúrbios infecciosos
Doença de Creutzfeldt-Jakob
Demência associada ao HIV
Panencefalite esclerosante subaguda
Encefalite letárgica
Encefalite viral
Distúrbios metabólicos
Intoxicações por fármacos (p. ex., penicilina, antidepressivos, bismuto, levodopa, anticonvulsivantes)
Abstinência de drogas (etanol, sedativos)
Hipoglicemia
Hiperglicemia hiperosmolar não cetótica
Hiponatremia
Encefalopatia hepática
Uremia
Hipoxia
Lesão cerebral focal
Traumatismo craniano
Acidente vascular cerebral
Tumores

MIOCLONIAS SEGMENTARES

A **mioclonia segmentar** pode se originar de lesões afetando o córtex cerebral, o tronco cerebral ou a medula espinal. Por exemplo, o envolvimento da via dentatorrubro-olivar por acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, tumores ou outros distúrbios pode produzir **mioclonia do palato**, que pode estar associada a um clique audível ou a movimentos sincrônicos dos músculos oculares, faciais ou outros músculos bulbares. Ocorre uma oscilação vertical rítmica do palato mole, que é considerada como um tremor. Uma mioclonia segmentar pode resultar de vários distúrbios que produzem mioclonia generalizada sintomática (Tabela 11-4). Distúrbios metabólicos, como

hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, podem causar **epilepsia parcial contínua**, na qual ocorre descarga epiléptica focal repetitiva a partir do córtex sensorimotor contralateral, levando à mioclonia segmentar. A mioclonia segmentar geralmente não é afetada por estímulos externos e persiste durante o sono.

MIOCLONIAS PROPRIOSPINAIS

A mioclonia propriospinal origina-se na medula espinal e, então, dissemina-se para cima e para baixo da medula espinal, levando a uma contração rápida do corpo. Sua base mioclônica frequentemente não é reconhecida. Registros eletromiográficos de superfície podem ser necessários para mostrar a disseminação da atividade muscular em uma sequência ordenada, podendo ajudar a localizar a origem da mioclonia. A lesão espinal subjacente pode ser revelada por exames de imagem, em alguns casos.

TRATAMENTO

Embora a mioclonia seja difícil de tratar, ela algumas vezes responde a fármacos anticonvulsivantes como ácido valproico, 250 a 500 mg por via oral três vezes ao dia, ou a benzodiazepínicos, como clonazepam, 0,5 mg por via oral três vezes ao dia, aumentando gradualmente até 12 mg/dia. A **mioclonia pós-anóxica de ação** parece ser extremamente sensível ao 5-hidroxitriptofano, o precursor metabólico do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (serotonina). O 5-hidroxitriptofano tem sua dosagem aumentada gradualmente até um máximo de 1 a 1,5 mg/dia por via oral, podendo ser combinado com carbidopa (máximo de 400 mg/dia por via oral) para inibir o metabolismo nos tecidos periféricos.

TIQUES

Tiques são movimentos súbitos, recorrentes, rápidos e coordenados de modo anormal que em geral podem ser imitados sem dificuldade. O mesmo movimento ocorre de modo repetitivo e pode ser voluntariamente suprimido por curtos períodos, embora essa supressão possa causar ansiedade. Os tiques tendem a piorar com estresse, diminuem durante atividade voluntária ou concentração metal e desaparecem durante o sono.

CLASSIFICAÇÃO

Os tiques podem ser classificados em quatro grupos, dependendo de serem simples, múltiplos e transitórios ou crônicos.

1. **Tiques transitórios simples** são muito comuns em crianças, em geral desaparecendo dentro de um ano (frequentemente em algumas semanas) e não requerendo tratamento.
2. **Tiques crônicos simples** podem se desenvolver em qualquer idade, mas frequentemente começam na infância, e o tratamento é desnecessário na maioria dos casos. A natureza benigna do distúrbio deve ser explicada ao paciente.
3. **Tiques persistentes simples ou múltiplos** da infância ou adolescência, em geral com início antes dos 15 anos. Podem se manifestar como tique motor único ou tiques motores múltiplos e, frequentemente, ocorrem tiques vocais, mas a remissão completa ocorre no final da adolescência.
4. A síndrome dos **tiques motores e vocais múltiplos crônicos** em geral é conhecida como **síndrome de Gilles de la Tourette**, um médico francês que foi um dos primeiros a descrever suas características clínicas. A síndrome é discutida detalhadamente mais adiante. Os tiques podem ocorrer após o uso de levodopa ou anfetamina e após o uso crônico de neurolépticos (tique tardio), após traumatismo de crânio ou encefalite viral e em crianças autistas. Eles podem ocorrer em associação com distúrbios degenerativos dos núcleos da base, como a doença de Huntington, e são bem descritos na neuroacantocitose, na qual podem ter um caráter automutilador.

BRADICINESIA E HIPOCINESIA

Bradicinesia (movimento lento) e **hipocinesia** ou **acinesia** (pobreza ou ausência de movimento) são as principais características do parkinsonismo e podem ser mais incapacitantes que a presença de movimentos anormais. As manifestações incluem uma expressão facial fixa (a assim chamada **fácies em máscara**, com redução do piscamento, fissuras palpebrais ampliadas e um aspecto aparentemente impassível) e uma pobreza de movimentos espontâneos dos membros (p. ex., redução nos movimentos associados dos braços durante o caminhar). Alguns pacientes apresentam "**congelamento**", que significa dificuldade de iniciar ou manter uma atividade rítmica repetitiva, como andar. O paciente tem dificuldade de descrever tais sintomas, que, frequentemente, são erroneamente atribuídos à fraqueza.

Estes fenômenos são testados clinicamente, por exemplo, solicitando ao paciente que faça movimentos alternantes repetitivos, cada membro de uma vez. Isso pode envolver bater repetitivamente o polegar sobre a articulação interfalângica terminal do dedo indicador ou do dedo médio ou na polpa digital desses dedos, realizar pronação e supinação repetitiva do braço levantado (como se estivesse girando uma lâmpada dentro de seu bocal), abrir e fechar de modo repetitivo o punho de cada mão e bater repe-

titivamente o pé no chão, mantendo o calcanhar no chão. Redução progressiva da amplitude ou da velocidade dos movimentos, irregularidade no ritmo ou parada de movimento são indicativas de anormalidade. A atividade deve ser mantida por pelo menos 15 repetições, algumas vezes por tempo mais longo. É importante distinguir quaisquer anormalidades de lentificação do movimento sem fadiga e decremento, que pode ocorrer em pacientes com disfunção piramidal ou cerebelar (frequentemente com ritmo irregular no último contexto). A face inexpressiva dos pacientes deprimidos pode simular a fácies do parkinsonismo e deve ser distinguida pela ausência de outros achados extrapiramidais e pela emoção anormal.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

HISTÓRIA

IDADE DE INÍCIO

A idade de início de um distúrbio do movimento pode sugerir uma causa subjacente. Por exemplo, o início na tenra idade ou na infância precoce sugere traumatismo de parto, kernicterus, anoxia cerebral ou um distúrbio hereditário; movimentos faciais anormais que se desenvolvem na infância têm maior probabilidade de representar tiques e não movimentos involuntários de outro tipo, e o tremor que se apresenta na idade adulta jovem é mais provável de uma variedade essencial benigna do que devido a doença de Parkinson.

A idade de início também pode influenciar o prognóstico. Na **distonia de torção idiopática**, por exemplo, a progressão até uma incapacitação grave é mais comum quando os sintomas se desenvolveram na infância do que nos casos que se desenvolveram mais tardiamente. Por outro lado, a **discinesia tardia** tem maior probabilidade de ser permanente e irreversível quando se desenvolve em indivíduos mais idosos do que aquela que se desenvolve na idade adolescente.

MODO DE INÍCIO

O início abrupto de uma postura distônica em uma criança ou adulto jovem sugere a possibilidade de uma reação induzida por fármacos; um início mais gradual das posturas e dos movimentos distônicos sugere a possibilidade de um distúrbio crônico, como distonia de torção idiopática ou doença de Wilson. De modo similar, o início abrupto de coreia ou balismo grave sugere uma causa vascular, e uma doença de Parkinson grave de início súbito sugere uma causa neurotóxica; um início mais gradual e insidioso sugere um processo degenerativo.

EVOLUÇÃO

O modo de progressão do distúrbio desde seu início também pode ser útil para o diagnóstico. Por exemplo, a coreia de Sydenham geralmente melhora em seis meses após seu início e, portanto, não deve ser confundida com outras variedades de coreia que podem ocorrer na infância.

HISTÓRIA MÉDICA

História medicamentosa

É importante obter uma relação de todos os fármacos usados pelo paciente durante vários anos, pois muitos distúrbios do movimento são iatrogênicos. Os fármacos fenotiazina e butirofenona podem levar ao desenvolvimento de movimentos anormais enquanto o paciente os toma, ou após sua suspensão, e a discinesia pode ser irreversível. Esses fármacos e as discinesias associadas com seu uso são discutidos adiante neste capítulo.

Uma discinesia reversível pode se desenvolver em pacientes que tomam determinados medicamentos, incluindo contraceptivos orais, levodopa e fenitoína. Vários medicamentos, em especial lítio, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico e broncodilatadores, podem causar tremor. Inibidores da recaptação da serotonina foram associados com vários distúrbios do movimento, incluindo parkinsonismo, acatisia, coreia, distonia e bruxismo.

História médica geral

1. A coreia pode ser sintomática de doença em pacientes com uma história de febre reumática, doença da tireoide, lúpus eritematoso sistêmico, policitemia, hipoparatireoidismo ou cirrose hepática.
2. Distúrbios do movimento, incluindo tremor, coreia, hemibalismo, distonia e mioclonia, foram descritos em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Infecções oportunistas, como a toxoplasmose cerebral, parecem ser causais em alguns casos, mas a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) também pode desempenhar um papel patogênico direto.
3. Uma história de traumatismo de parto ou desconforto perinatal pode sugerir a causa de um distúrbio de movimento que se desenvolve durante a infância.
4. A **encefalite letárgica** já não é mais encontrada clinicamente; no entanto, ela foi epidêmica nos anos de 1920, e frequentemente era seguida por diversos distúrbios do movimento, incluindo parkinsonismo. Por esse motivo, é importante perguntar sobre essa doença durante a avaliação de pacientes mais idosos.

História familiar

Alguns distúrbios têm uma base hereditária (**Tabelas 11-5 e 11-6**), e a obtenção de uma história familiar completa é importante, se possível suplementada pela história pessoal de parentes próximos. Qualquer possibilidade de consanguinidade deve ser anotada.

EXAME

O exame clínico irá indicar a natureza dos movimentos anormais e do déficit motor, a extensão do envolvimento neurológico e a presença de doenças coexistentes; esses fatores, por sua vez, podem sugerir o diagnóstico.

O exame do estado mental pode sugerir uma doença psiquiátrica, levantando a possibilidade de os movimentos anormais estarem relacionados ao distúrbio psiquiátrico ou a seu tratamento com fármacos psicoativos – ou de o paciente ter um distúrbio caracterizado por movimentos anormais e distúrbios comportamentais, como doença de Huntington ou doença de Wilson.

Déficits motores ou sensoriais focais levantam a possibilidade de uma lesão estrutural que ocupa espaço, assim como o papiledema. Anéis de Kayser-Fleischer sugerem doença de Wilson. Sinais de doença vascular, hepática ou metabólica podem sugerir outras causas para um distúrbio do movimento, como degeneração hepatocerebral adquirida ou vasculite.

INVESTIGAÇÕES

Diversas investigações podem ser úteis para o diagnóstico.

Tabela 11-5 Distúrbios do movimento hereditários selecionados, não parkinsonianos

Distúrbio	Gene	Proteína	Hereditariedade
Coreia hereditária benigna	*NKX2-1*	Fator de transcrição 1 da tireoide	AD
Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	*ATN 1*	Atrofina 1	AD
Distonia dopa-responsiva	*GCH 1*	GTP ciclo-hidroxilase I	AD
Distonia dopa-responsiva	*TH*	Tirosina-hidroxilase	AR
Distonia-parkinsonismo	*TAF1*	TAF1 RNA-polimerase II	XLR
Distonia-parkinsonismo, início rápido	*ATP1A3*	ATPase do transporte de Na^+/K^+	AD
Tremor essencial	*DRD3*	Receptor da dopamina D3	AD
Tremor essencial 2	Desconhecido	Desconhecida	AD
Coreia-acantocitose familiar	*VPS13A*	Homólogo da proteína A do tipo vacuolar de levedura	AD, AR
Síndrome de Gilles de la Tourette	*HDC*	Histidina-descarboxilase	AD
Doença de Huntington	*HTT*	Huntingtina	AD
Doença semelhante à doença de Huntington 1	*PRNP*	Proteína do príon	AD
Doença semelhante à doença de Huntington 2	*JPH3*	Junctofilina-3	AD
Distonia mioclônica, álcool-responsiva	*SGCE*	Epsilon-sarcoglicano	AD
Distonia mioclônica álcool-responsiva	*DRD2*	Receptor da dopamina D2	AD
Discinesia paroxística não cinesigênica	*MR1*	Regulador da miofibrilogênese 1	AD
Distonia de torção[1]	*TOR1A*	Torsina 1 A	AD
Distonia de torção, início adulto	*THAP1*	Proteína contendo domínio THAP	AD
Distonia de torção focal, início adulto	Desconhecido	Desconhecida	AD
Coreoatetose/espasticidade episódica	Desconhecido	Desconhecida	AD
Coreoatetose paroxística cinesigênica	Desconhecido	Desconhecida	AD, ?AR
Distonia de torção juvenil, início focal	Desconhecido	Desconhecida	AD
Doença de Wilson	*ATP7B*	ATPase de transporte de cobre, polipeptídeo β	AR

AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; XLR, recessivo ligado ao X (de *X-linked recessive*).
[1]Foram descritas outras formas com hereditariedade autossômica ou recessiva ligada ao X, mas os genes responsáveis não foram identificados.

Tabela 11-6 Genes implicados no parkinsonismo hereditário

Designação	Gene	Proteína	Hereditariedade
PARK1	*SNCA*	α-Sinucleína	AD
PARK2	*PARK2*	Parkina	AR
PARK3	Desconhecido	Desconhecida	AD
PARK4	*SNCA* (triplicação)	α-Sinucleína	AD
PARK5	*UCHL1*	Ubiquitina carboxiterminal esterase L1	AD
PARK6	*PINK1*	Quinase 1 putativa PTEN-induzida	AR
PARK7	*DJ1*	DJ1	AR
PARK8	*LRRK2*	Repetição quinase 2 rica em leucina	AD
PARK9	*ATP13A2*	ATPase tipo 13A2	AR
PARK10	Desconhecido	Desconhecida	Desconhecida
PARK11	*GIGYF2*	Proteína 2 GYF interação GRB	AD
PARK12	Desconhecido	Desconhecida	Ligada ao X
PARK13	*HTRA2*	Peptidase 2 HTRA serina	AD
PARK14	*PLA2G6*	Fosfolipase A2, Grupo VI	AR
PARK15	*FBXO7*	F-box apenas proteína 7	AR
PARK16	Desconhecido	Desconhecida	Desconhecida

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

EXAMES DE SANGUE E URINA

1. Os níveis séricos e urinários de **cobre** e os níveis séricos de **ceruloplasmina** são importantes no diagnóstico da doença de Wilson.
2. **Hemograma completo e taxa de hemossedimentação** são úteis para excluir policitemia, vasculite ou lúpus eritematoso sistêmico, que ocasionalmente podem levar a um distúrbio do movimento. Um esfregaço de sangue pode revelar acantócitos circulantes.
3. **Bioquímica sanguínea** pode revelar disfunção hepática relacionada a doença de Wilson ou degeneração hepatocerebral adquirida; hipertireoidismo ou hipocalcemia como uma causa da coreia, ou variedade de distúrbios metabólicos associados, com mioclonias.
4. **Testes sorológicos** são úteis para diagnosticar distúrbios do movimento causados por lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome anticoagulante do lúpus. Neurossífilis e infecção por HIV-1 podem se manifestar clinicamente de diversas formas e sempre devem ser excluídas por testes sorológicos adequados em pacientes com doença neurológica de etiologia incerta.

EXAMES ELETROFISIOLÓGICOS

Um eletroencefalograma (EEG) pode ser útil no diagnóstico de pacientes com mioclonias e para distinguir discinesias paroxísticas de convulsões; por outro lado, tem utilidade limitada. Eletromiografia e potenciais evocados somatossensoriais podem ajudar a determinar o nível de envolvimento neural na mioclonia.

EXAMES DE IMAGEM

Estudos radiológicos ocasionalmente são úteis na avaliação de pacientes com distúrbios do movimento. Em alguns casos, pode ser encontrada calcificação intracraniana nas radiografias de crânio ou na tomografia computadorizada (TC); a significância desse achado, no entanto, não está clara. Exames de TC ou ressonância magnética (RM) também podem revelar tumor ou outra lesão associada à discinesia focal ou distonia, ou à mioclonia sintomática, atrofia do núcleo caudado decorrente de doença de Huntington ou anormalidades de núcleos da base associadas com doença de Wilson. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) usando ^{18}F-dopa pode monitorar a perda das projeções nigroestriatais na doença de Parkinson e pode ser útil no diagnóstico de pacientes com síndromes parkinsonianas incompletas, mas não está amplamente disponível. Neuroimagem do transportador de dopamina usando tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT, de *single-photon emission computed tomography*) beta-CIT também pode ser usada para este propósito.

ESTUDOS GENÉTICOS

A tecnologia do DNA recombinante tem sido usada para gerar amostras de genes que determinam certos distúrbios hereditários do movimento, como a doença de Huntington e a doença de Wilson. Consequentemente, os marcadores genéticos têm valor diagnóstico em tais distúrbios (Tabelas 11-5 e 11-6). No entanto, seu uso pode ser limitado pela heterogeneidade de algumas doenças, pela localização imprecisa do gene em certas amostras, por preocupações éticas sobre reações psicológicas adversas frente ao diagnóstico

pré-sintomático de distúrbios fatais e pelo mau uso de tais informações por empregadores em potencial, companhias de seguro e agências governamentais.

AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

Distúrbios cognitivos e emocionais podem ser documentados e caracterizados por avaliação neuropsicológica. Isso pode ser útil para o diagnóstico de certos distúrbios como a doença de Huntington ou a demência difusa por corpúsculos de Lewy. Alguns distúrbios do movimento, como a síndrome de Gilles de la Tourette, estão associados a anormalidades comportamentais como déficit de atenção e distúrbio obsessivo-compulsivo. Os achados também podem ser importantes para guiar decisões sobre intervenções invasivas, como a estimulação cerebral profunda. Essa intervenção terapêutica está contraindicada em pacientes com síndromes parkinsonianas atípicas ou na doença clássica de Parkinson, na qual já exista demência significativa ou depressão importante.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO SELECIONADOS

As doenças ou síndromes mais comuns e bem definidas, caracterizadas por movimentos anormais, são discutidas aqui com os princípios de seus tratamentos.

TREMOR FAMILIAR OU TREMOR ESSENCIAL BENIGNO

PATOGÊNESE

Um tremor postural pode ser proeminente em indivíduos normais. Embora a base fisiopatológica desse distúrbio seja incerta, ele costuma ter uma base familiar, com modo de hereditariedade autossômico dominante. Foram implicados pelo menos três *loci* de genes; em alguns casos (ETM1), o distúrbio está relacionado com um polimorfismo no gene **receptor D3 da dopamina** (*DRD3*).

ACHADOS CLÍNICOS

Os sintomas podem se desenvolver em adolescentes ou na idade adulta precoce, mas frequentemente só aparecem mais tardiamente. O tremor envolve principalmente uma ou ambas as mãos, ou a cabeça e a voz, enquanto as pernas tendem a ser poupadas. O exame geralmente não revela outras anormalidades grosseiras, mas alguns pacientes podem apresentar ataxia ou distúrbios da personalidade. Embora o tremor possa se tornar mais evidente com o tempo, ele em geral leva somente a deficiência estética e constrangimento social. Ocasionalmente, o tremor interfere com a capacidade de realizar tarefas finas ou delicadas com as mãos; a escrita algumas vezes está seriamente prejudicada. A fala é afetada quando existe envolvimento dos músculos laríngeos. Os pacientes costumam relatar que uma pequena quantidade de álcool proporciona uma melhora notável, porém transitória; o mecanismo não é conhecido.

TRATAMENTO

Quando o tratamento está justificado, pode ser prescrito **propanolol**, 40 a 120 mg por via oral, duas vezes ao dia, mas deve ser tomado por um período indefinido. Outros betabloqueadores, como atenolol e sotalol, também têm sido usados. Quando o tremor é especialmente incapacitante, sob certas condições previsíveis, ele pode ser tratado, com uma dose oral única de 40 a 120 mg de propanolol, que deve ser tomada em antecipação das circunstâncias precipitantes.

A **primidona** também é eficaz, mas pacientes com tremor essencial frequentemente são muito sensíveis a esse fármaco, de modo que ela deve ser introduzida mais gradualmente do que quando usada para o tratamento da epilepsia. Portanto, os pacientes iniciam com uma dose de 50 mg/dia, e a dose diária é aumentada em 50 mg a cada duas semanas, até que o benefício seja evidente ou os efeitos colaterais limitem incrementos adicionais. Uma dose de 100 a 150 mg três vezes ao dia frequentemente é eficaz. Não existem evidências de que altas doses (acima de 750 mg ao dia) forneçam benefícios adicionais.

Em alguns casos, há resposta ao alprazolam, até 3 mg/dia em doses divididas. Alguns pacientes relatam benefícios com o uso de gabapentina (1.200 mg/dia), topiramato (400 mg/dia), zonisamida (até 200 mg ao dia), ou injeções intramusculares de toxina botulínica. Relatórios isolados de benefícios com a administração de mirtazapina não foram confirmados em um estudo duplo-cego, que não encontrou efeitos sobre o tremor na maioria dos pacientes.

Alguns pacientes apresentam um tremor incapacitante que não responde às medidas farmacológicas. A talamotomia pode ser útil, mas existe uma morbidade significativa associada a procedimentos bilaterais. A **estimulação talâmica** com alta frequência por meio de um eletrodo implantado é uma alternativa eficaz à talamotomia e tem menor morbidade. Ela pode ser particularmente útil para o tratamento do lado não operado em pacientes submetidos a uma talamotomia unilateral. O benefício é mantido durante anos na maioria dos pacientes com incapacidade grave.

PARKINSONISMO

O parkinsonismo ocorre em todos os grupos étnicos; nos EUA e na Europa Ocidental, o parkinsonismo

tem uma prevalência de 1 a 2 por 1.000 habitantes, com uma distribuição aproximadamente igual entre os sexos. O distúrbio se torna cada vez mais comum com o avançar da idade. Caracteriza-se por tremor, hipocinesia, rigidez, além de marcha e postura anormais.

ETIOLOGIA

Idiopática

A variedade mais comum de parkinsonismo ocorre sem causa evidente; esta forma idiopática é denominada **doença de Parkinson** ou **paralisia agitante** quando não existem características atípicas e quando a doença não é secundária a uma causa conhecida, além de existir resposta mantida ao tratamento com medicação dopaminérgica. Uma fase pré-clínica, que antecede a doença em vários anos antes do desenvolvimento do déficit motor, é agora reconhecida, durante a qual pode existir hiposmia, constipação, ansiedade, depressão e distúrbio comportamental do sono REM (movimento rápido dos olhos, de *rapid-eye movement*). É importante reconhecer isto em estudos que buscam por biomarcadores preditivos e nas tentativas de identificar fatores de proteção.

Encefalite letárgica

Na primeira metade do século XX, a doença de Parkinson costumava se desenvolver em pacientes com uma história de encefalite de Economo. Como esse tipo de infecção não é encontrado atualmente, os casos de **parkinsonismo pós-encefalítico** estão se tornando cada vez mais raros.

Parkinsonismo induzido por fármacos ou toxinas

1. **Fármacos terapêuticos** – Muitos fármacos, como fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, reserpina e tetrabenazina, podem causar uma síndrome parkinsoniana reversível (ver adiante). Esse conhecimento é importante porque a síndrome geralmente é reversível com a suspensão da medicação causadora, embora os sinais e sintomas possam levar meses para desaparecer.
2. **Substâncias tóxicas** – Toxinas ambientais, como pó de manganês ou dissulfito de carbono, podem levar ao parkinsonismo; o manganês usado na manufatura caseira de metcatinona parece ter sido responsável por parkinsonismo em usuários desta droga estimulante ilegal por via intravenosa. O distúrbio também pode ocorrer como uma sequela de envenenamento grave por monóxido de carbono ou exposição a gases durante a soldagem. Estudos experimentais sugerem que a exposição a pesticidas também está associada com o desenvolvimento de parkinsonismo.
3. **MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina)** – Uma forma de parkinsonismo induzido por drogas foi descrita em indivíduos que sintetizaram e autoadministraram um análogo da meperidina, o MPTP. Este composto é metabolizado e dá origem a uma toxina que destrói, seletivamente, os neurônios dopaminérgicos na substância negra e os neurônios adrenérgicos no *locus ceruleus*, induzindo uma forma grave de parkinsonismo em humanos e primatas. A capacidade dessa droga de reproduzir as características neuroquímicas, patológicas e clínicas da doença de Parkinson sugere que uma toxina ambiental possa ser responsável pelo distúrbio idiopático. O parkinsonismo induzido por MPTP foi usado como modelo para auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento dessa doença.

Parkinsonismo vascular

Infartos subcorticais múltiplos na substância branca podem levar a sinais e sintomas sugestivos de parkinsonismo, em geral acompanhados por reflexos tendinosos vivos e respostas extensoras plantares. O tremor costuma ser pouco pronunciado e, em alguns pacientes, as anormalidades da marcha são especialmente evidentes ("parkinsonismo do corpo inferior"). Os achados da RM ajudam a sugerir ou apoiar o diagnóstico, e o tratamento tem como foco a prevenção de acidente vascular cerebral. A resposta à medicação antiparkinsoniana em geral é desapontadora.

Parkinsonismo pós-traumático

Boxeadores e pessoas engajadas em certas modalidades desportivas, como futebol, podem desenvolver uma síndrome de demência (demência pugilística), distúrbios comportamentais e psiquiátricos, parkinsonismo, além de déficits piramidais e cerebelares decorrentes de traumatismo craniano recorrente de encefalopatia traumática crônica. Não existe tratamento satisfatório.

Parkinsonismo familiar e genético

O parkinsonismo raramente ocorre com uma base familiar. O parkinsonismo autossômico dominante pode resultar de mutações de um ou de vários genes, incluindo α-sinucleína (*SNCA*), repetição quinase 2 rica em leucina (*LRRK2*, de *leucine-rich repeat kinase 2*) e ubiquitina carboxiterminal esterase L1 (*UCHL1*) (Tabela 11-6). Mutações na parkina (*PARK2*) e *DJ1* causam parkinsonismo autossômico de início precoce e parkinsonismo esporádico de início na juventude. Vários outros genes e regiões cromossômicas foram

implicados em formas familiares da doença ou representam fatores de suscetibilidade, incluindo o gene para a β-glicosidase (*GBA*), o defeito enzimático no distúrbio de armazenamento lisossômico da doença de Gaucher.

Parkinsonismo associado com outras doenças neurológicas

O parkinsonismo que ocorre em associação com sinais e sintomas de outros distúrbios neurológicos é abordado rapidamente na seção sobre diagnóstico diferencial.

PATOLOGIA

O parkinsonismo idiopático (doença de Parkinson) é uma **proteinopatia** caracterizada por malformação e agregação da α-**sinucleína**. Por isso, também é conhecido como uma sinucleinopatia. O exame histológico em um estágio avançado mostra perda de pigmentação e células na **substância negra** e em outros centros do tronco cerebral, perda celular no globo pálido e no putame, e grânulos de inclusão intraneural filamentosos e eosinofílicos (**corpúsculos de Lewy**), contendo sinucleína nos núcleos da base, no tronco cerebral, na medula espinal e nos gânglios simpáticos. A distribuição dos corpos de Lewy é mais disseminada do que originalmente observada, com envolvimento precoce do tronco cerebral inferior (p. ex., núcleo motor dorsal do nervo vago [X]), do bulbo olfatório e do sistema nervoso entérico, e disseminação subsequente para o *locus ceruleus*, a substância negra, o córtex transentorrinal, o hipocampo e o neocórtex. Os corpúsculos de Lewy não são observados no parkinsonismo pós-encefalítico; em vez disso, pode haver uma degeneração neurofibrilar inespecífica em várias estruturas diencefálicas, assim como alterações na substância negra.

PATOGÊNESE

Como em outras proteinopatias neurodegenerativas (discutidas extensamente no Capítulo 5), acredita-se que a doença seja desencadeada por uma proteína malformada e agregada – na doença de Parkinson, a proteína envolvida é a α-sinucleína. A proteína anormal pode se disseminar subsequentemente de célula para célula e, assim, propagar a doença para partes contíguas do sistema nervoso.

As manifestações motoras da doença de Parkinson parecem resultar de padrões alterados de inibição e excitação dentro dos núcleos da base e de suas conexões com as vias diretas e indiretas (**Figura 11-2**). A dopamina e a acetilcolina atuam como neurotransmissores nesta região. No parkinsonismo idiopático, o equilíbrio normal entre esses dois neurotransmissores antagonistas encontra-se comprometido em decorrência da depleção de dopamina no sistema nigroestriatal dopaminérgico (**Figura 11-3**). Outros neurotransmissores, como a noradrenalina, também estão esgotados no cérebro de pacientes com parkinsonismo, mas a relevância clínica dessa deficiência ainda não está clara.

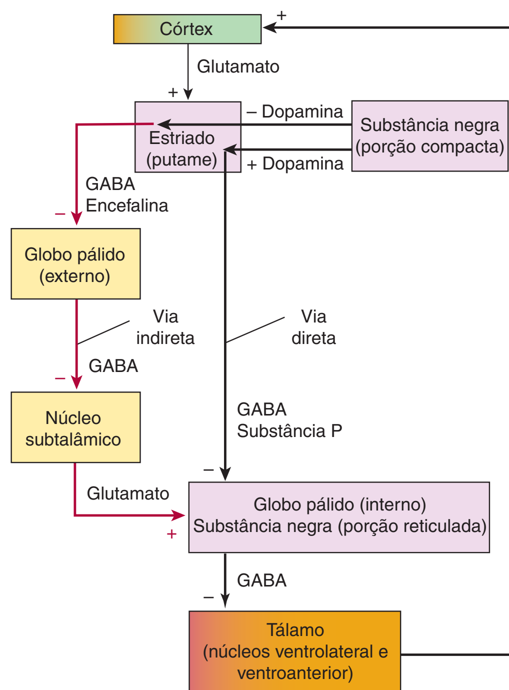
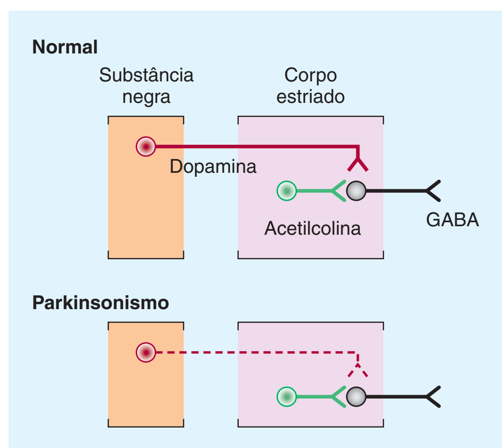


Figura 11-2 Circuito funcional entre o córtex cerebral, os núcleos da base e o tálamo. Os principais neurotransmissores e seus efeitos excitatórios (+) ou inibitórios (–) estão representados. Na doença de Parkinson, existe uma degeneração da parte compacta da substância negra, levando a hiperatividade na via indireta (*em vermelho*) e aumento da excreção glutamatérgica do núcleo subtalâmico. (De Aminoff MJ. Pharmacologic management of parkinsonism and other movement disorders. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

ACHADOS CLÍNICOS

Tremor

O tremor de **4 a 6 Hz** do parkinsonismo é caracteristicamente mais evidente em repouso; ele aumenta durante o estresse emocional e frequentemente melhora durante a atividade voluntária. O tremor costuma iniciar na mão ou no pé, em que toma a forma de flexão-extensão rítmica dos dedos das mãos ou dos pés – ou uma pronação-supinação rítmica do antebraço. O tremor frequentemente envolve a face na região perioral. Embora possa se apresentar em todos



▲ **Figura 11-3** Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos no parkinsonismo. **No topo**: Os neurônios dopaminérgicos (*em vermelho*) originados na substância negra normalmente inibem a excreção GABAérgica do estriado (caudado e putame), enquanto os neurônios colinérgicos (*em verde*) exercem um efeito excitatório. **Abaixo**: No parkinsonismo, existe uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos (*linha pontilhada, em vermelho*). Isso leva a um aumento da excreção inibitória a partir do estriado. (De Aminoff MJ. Pharmacologic management of parkinsonism and other movement disorders. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds). *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.)

os membros, não é incomum que esteja confinado a um membro (ou a dois membros de um mesmo lado) durante meses ou anos antes de se tornar mais generalizado. Em alguns pacientes, o tremor nunca se torna proeminente.

Rigidez

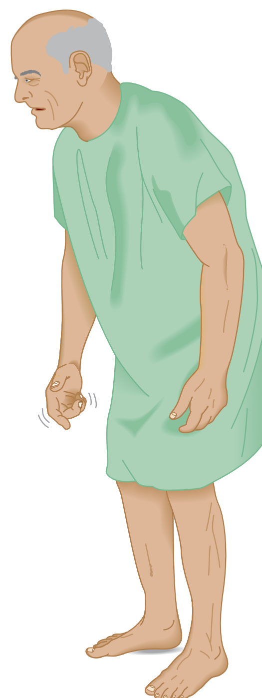
Rigidez ou aumento do tônus, ou seja, aumento da resistência ao movimento passivo, é uma característica clínica do parkinsonismo. O distúrbio do tônus é responsável pela **postura fletida** de muitos pacientes com parkinsonismo. A resistência em geral é uniforme durante toda a variação do movimento em uma articulação em particular, afetando os músculos agonistas e antagonistas da mesma forma – diferente dos achados na espasticidade, em que o aumento do tônus costuma ser maior no início de um movimento passivo (fenômeno do canivete) e mais acentuado em alguns músculos do que em outros. Em algumas instâncias, a rigidez no parkinsonismo é descrita como **rigidez em roda dentada**, em decorrência das interrupções semelhantes a uma catraca durante o movimento passivo; essas interrupções podem ser decorrentes, em parte, da presença de tremor.

Hipocinesia

A característica mais incapacitante desse distúrbio é a hipocinesia (algumas vezes denominada **bradicinesia** ou **acinesia**) – uma lentidão do movimento voluntário e uma redução no movimento automático, como o balanço dos braços durante a marcha. A face do paciente fica relativamente imóvel (**hipomimia** ou **fácies em máscara**), com aumento da fissura palpebral, piscamento infrequente, certa fixação da expressão facial e um sorriso que se desenvolve e desaparece lentamente. A voz tem um volume baixo (**hipofonia**) e tende a ser pouco modulada. Os movimentos finos ou rapidamente alternantes estão comprometidos, mas a força não está diminuída quando existe tempo suficiente para que ela se desenvolva. A letra na escrita manual é pequena (**micrografia**), trêmula e difícil de ler.

Marcha e postura anormais

O paciente geralmente tem dificuldade de se levantar da cama ou de uma poltrona e tende a adotar uma postura em flexão quando está em pé (**Figura 11-4**). Muitas vezes é difícil começar a andar, por isso o paciente pode se inclinar cada vez mais para a frente enquanto caminha no mesmo lugar, antes de ser capaz de avançar. A marcha, em si, é caracterizada por pequenos passos arrastados e pela ausência do balan-



▲ **Figura 11-4** Postura fletida típica de um paciente com parkinsonismo.

ço dos braços que normalmente acompanha a locomoção; em geral existe uma instabilidade para virar, e pode ser difícil parar o movimento. A retenção do balanço do braço, a marcha com base alargada ou o desequilíbrio acentuado em um estágio inicial sugere um distúrbio não parkinsoniano. Em casos avançados, os pacientes tendem a andar com velocidade crescente para evitar uma queda (**marcha festinante**), em decorrência de uma alteração no centro de gravidade, que resulta da postura anormal.

Outras anormalidades motoras

Frequentemente, há **blefaroclonia** leve (pequenos abalos das pálpebras fechadas) e, ocasionalmente, **blefaroespasmo** (fechamento palpebral involuntário). O paciente pode apresentar sialorreia, o que talvez seja provocado pelo comprometimento da deglutição. Geralmente, não existe alteração nos reflexos tendinosos (embora uma hiper-reflexia leve possa ocorrer no lado afetado em um parkinsonismo assimétrico), e as respostas plantares são flexoras. Batidas leves repetidas (aproximadamente duas vezes por segundo) sobre a ponte nasal produzem uma resposta em piscamento mantido (**sinal de Myerson**); a resposta não é mantida em indivíduos normais.

Manifestações não motoras

A **anosmia** é um sintoma precoce (mas pode se originar de várias outras causas e, por isso, não é um indicador específico de doença de Parkinson). **Declínio cognitivo**, disfunção executiva e **alterações da personalidade** são comuns, assim como depressão e ansiedade. Uma sensação de fadiga pode ser proeminente, e alguns pacientes se queixam de dor ou distúrbios sensoriais. **Sintomas disautonômicos** muitas vezes são problemáticos, em especial urgência miccional e incontinência decorrente da urgência miccional, além de constipação; a hipotensão postural costuma estar relacionada com o tratamento dopaminérgico ou a inatividade, mas também pode refletir uma insuficiência do barorreflexo ou denervação do músculo cardíaco. **Distúrbios do sono**, incluindo transtorno do comportamento REM, são comuns. Pode ocorrer dermatite seborreica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de casos leves pode ser difícil. Algum grau de lentidão é normal nos idosos, e certas pessoas normais podem apresentar lentidão deliberada.

Depressão

A depressão pode estar acompanhada de uma face um tanto inexpressiva, voz pouco modulada e redução da atividade voluntária; portanto, pode simular um parkinsonismo. Além disso, as duas doenças costumam coexistir no mesmo paciente. Uma tentativa de tratamento antidepressivo pode ser útil quando a incerteza diagnóstica não pode ser resolvida pela presença de sinais neurológicos mais disseminados, indicativos de parkinsonismo.

Tremor essencial (familiar benigno)

Este distúrbio foi considerado separadamente (ver discussão anterior). Idade de início precoce, história familiar de tremor, relação do tremor com a atividade, efeito benéfico do álcool sobre o tremor e ausência de outros sinais neurológicos distinguem este distúrbio do parkinsonismo. Além disso, o tremor essencial comumente afeta a cabeça (causando um aceno ou balançar da cabeça); o parkinsonismo costuma afetar mais a mandíbula que a cabeça.

Distonia

Um tremor distônico também pode ser interpretado erroneamente como parkinsonismo, em especial quando a distonia é leve ou não reconhecida.

Doença difusa com corpúsculos de Lewy

Este distúrbio ocorre especialmente em pacientes com idades entre 60 e 80 anos, sendo clinicamente marcado pela combinação de uma síndrome neurocomportamental rapidamente progressiva de demência, alucinações e características motoras extrapiramidais da doença de Parkinson. Mioclonia também pode ser observada. Existe somente uma resposta incompleta à levodopa, mas os pacientes são extremamente sensíveis às complicações parkinsonianas dos neurolépticos, assim como aos efeitos colaterais de fármacos antiparkinsonianos. Esta doença também é discutida no Capítulo 5 e mais adiante neste capítulo.

Doença de Wilson

A doença de Wilson (discutida mais detalhadamente depois) também pode levar a uma síndrome parkinsoniana, mas outras variedades de movimentos anormais em geral também estão presentes. Além disso, a idade precoce no início do quadro e a presença de anéis de Kayser-Fleischer devem distinguir a doença de Wilson, bem como as anormalidades nos níveis séricos e urinários de cobre e ceruloplasmina que ocorrem na doença de Wilson.

Doença de Huntington

A doença de Huntington ocasionalmente pode ser confundida com o parkinsonismo, quando se apresenta com rigidez e acinesia, mas uma história familiar de doença de Huntington ou uma demência

concomitante, quando presente, deve sugerir o diagnóstico correto, que pode ser confirmado por estudos genéticos específicos.

Degeneração nigroestriatal

Este distúrbio raro é um subtipo de **atrofia de múltiplos sistemas** (MSA, de *multisystem atrophy*), sendo agora conhecido com **MSA-P**. Ele está associado com perda neuronal no putame, no globo pálido e no núcleo caudado, e apresenta-se com bradicinesia e rigidez. Os fármacos antiparkinsonianos costumam ser ineficazes. A degeneração nigroestriatal pode estar associada à degeneração cerebelar (Capítulo 8); nesse caso, é empregado o termo **MSA-C**. Quando a insuficiência autonômica é um acompanhante evidente, a designação epônima de **síndrome de Shy-Drager** algumas vezes é usada. Esta síndrome apresenta-se com características parkinsonianas, insuficiência autonômica (levando a hipotensão postural, anidrose, distúrbio do controle esfincteriano e impotência) e sinais de envolvimento neurológico mais disseminado (sinais piramidais ou de neurônio motor inferior e, frequentemente, déficit cerebelar). A RM revela um putame hipointenso, com uma borda hiperintensa. Não existe tratamento para o déficit motor (embora possa ocorrer uma resposta modesta a agentes antiparkinsonianos), mas a hipotensão postural pode responder a uma dieta rica em sal, administração de fludrocortisona, 0,1 a 1 mg/dia, e midodrina (um agonista de receptor α-adrenérgico), 10 mg três vezes ao dia, uso de meias elásticas de cintura alta e posicionamento da cabeça elevada durante a noite.

Paralisia supranuclear progressiva

Bradicinesia e rigidez podem estar presentes neste distúrbio, mas as características principais são instabilidade postural precoce e quedas, perda do controle voluntário dos movimentos oculares (especialmente do olhar vertical), demência frontotemporal, paralisia pseudobulbar, disartria e distonia axial. O distúrbio responde pouco ao tratamento (se responder) com fármacos antiparkinsonianos. Ele é discutido no Capítulo 5 e mais adiante neste capítulo.

Degeneração corticobasal

A degeneração corticobasal se caracteriza clinicamente por disfunção cortical e ganglionar basal. Rigidez, bradicinesia, tremor, distúrbios posturais e distonia são acompanhados por déficits adicionais como perda sensorial cortical, apraxia, mioclonia focal reflexa, demência ou afasia. Os sintomas frequentemente são assimétricos. O tratamento com medicação antiparkinsoniana geralmente não é gratificante, embora alguns pacientes respondam ao Sinemet (ver adiante).

Doença de Creutzfeldt-Jakob

Esta doença priônica pode ser acompanhada por características parkinsonianas, mas a demência geralmente está presente. Abalos mioclônicos são comuns, e a ataxia algumas vezes é proeminente; podem existir sinais piramidais ou cerebelares e distúrbios visuais, e os achados do EEG de descargas periódicas geralmente são característicos.

Hidrocefalia de pressão normal

Esta condição leva a um distúrbio da marcha (erroneamente atribuído ao parkinsonismo), incontinência urinária e demência. A TC revela dilatação do sistema ventricular do cérebro, sem atrofia cortical. O distúrbio pode seguir um traumatismo craniano, hemorragia intracraniana ou meningoencefalite, mas a causa frequentemente é obscura. Procedimentos de derivação cirúrgica para contornar qualquer obstrução ao fluxo do líquido cerebrospinal (LCS) costumam ser benéficos. A hidrocefalia de pressão normal é discuta mais detalhadamente no Capítulo 5.

TRATAMENTO

O parkinsonismo precoce não requer tratamento com fármacos, mas é importante discutir com o paciente a natureza desse distúrbio e a disponibilidade de tratamento medicamentoso, se os sintomas se tornarem mais graves, além de incentivar a atividade. O tratamento, quando indicado, está dirigido para a restauração do equilíbrio dopaminérgico-colinérgico no estriado, pelo bloqueio do efeito da acetilcolina com fármacos anticolinérgicos ou pela melhora da transmissão dopaminérgica (**Figura 11-5**).

Fármacos anticolinérgicos

Os fármacos anticolinérgicos muscarínicos são mais úteis para aliviar o tremor e a rigidez do que a hipocinesia, mas geralmente são menos eficazes do que os fármacos dopaminérgicos (ver adiante). Existem diversos preparados à disposição, e cada paciente tende a favorecer fármacos diferentes. Entre os fármacos mais comumente prescritos estão a tri-hexifenidila e a benztropina (**Tabela 11-7**). É melhor evitar o uso de fármacos anticolinérgicos nos idosos, devido a seus efeitos colaterais, que incluem boca seca, constipação, retenção urinária, acomodação pupilar defeituosa e confusão. O tratamento é iniciado com uma pequena dose de um dos fármacos anticolinérgicos; então, a dosagem é aumentada gradualmente até que os benefícios se instalem ou até que os efeitos colaterais limitem aumentos futuros. Se o tratamento não for útil, o fármaco é retirado e um novo preparado anticolinérgico é testado.

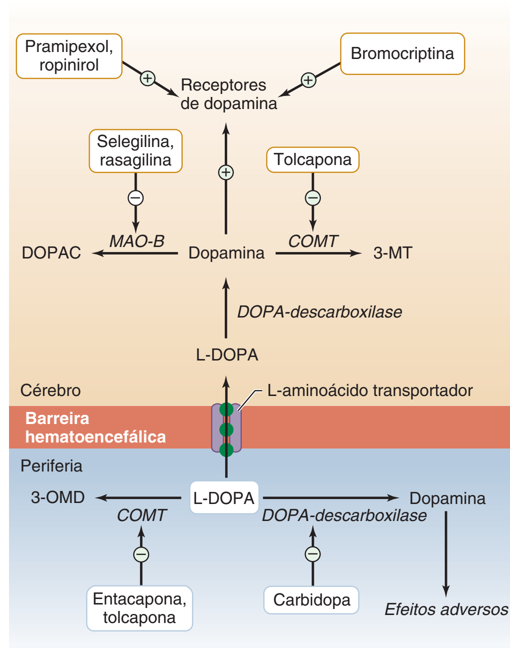


Figura 11-5 Base farmacológica do tratamento dopaminérgico antiparkinsoniano. (De Aminoff MJ. Pharmacologic management of parkinsonism and other movement disorders. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds). *Basic and Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.)

Amantadina

A amantadina pode ser administrada isoladamente ou em combinação com um agente anticolinérgico no parkinsonismo leve. Seu exato modo de ação terapêutica ainda é desconhecido, mas seus efeitos farmacológicos incluem o bloqueio de receptores NMDA-glutamatérgicos e colinérgicos muscarínicos, além da estimulação da liberação de dopamina. A amantadina melhora todas as características motoras do parkinsonismo, seus efeitos colaterais (inquietude, confusão, erupções cutâneas, edema, distúrbios do ritmo cardíaco) são relativamente incomuns, seus efeitos manifestam-se rapidamente, e sua administração consiste em uma dose-padrão de 100 mg duas vezes ao dia. Infelizmente, no entanto, muitos pacientes não respondem a esse fármaco, ou seu benefício é de curto prazo. A amantadina também pode ser útil na redução da sensação de fadiga extrema experimentada por alguns pacientes e na redução de discinesias iatrogênicas em pacientes com doença avançada (100 mg 2 a 3 vezes ao dia).

Levodopa

A levodopa, que no organismo é convertida em dopamina (Figura 11-5), melhora todas as principais características clínicas do parkinsonismo e, diferente dos fármacos anticolinérgicos, costuma ser particularmente útil contra a **hipocinesia**. Ainda existe um desacordo quanto ao melhor momento para iniciar o tratamento com levodopa. A preocupação com a perda da eficácia da levodopa no decorrer do tempo (em oposição ao avanço da doença) é equivocada, mas algumas vezes ocorrem respostas flutuantes depois de o fármaco ter sido utilizado durante vários anos, e isso pode ser especialmente incapacidade e difícil de tratar. Assim, pode ser melhor retardar a introdução da levodopa o máximo possível e, então, usar agonistas da dopamina (discutidos adiante) associados a ela, mantendo a dose de levodopa tão baixa quanto possível. O medicamento deve ser tomado 30 a 45 minutos antes das refeições para maximizar a absorção e a captação para dentro do cérebro.

Os efeitos colaterais mais comuns da levodopa são náuseas, vômitos, hipotensão, movimentos anormais (discinesias), inquietude e confusão. Arritmias cardíacas ocorrem ocasionalmente. As discinesias tardias e os efeitos colaterais comportamentais ocorrem como

Tabela 11-7 Fármacos usados no tratamento da doença de Parkinson

Fármaco	Dose diária total (mg)[1]
Anticolinérgicos	
Benztropina	1 a 6
Tri-hexifenidil	6 a 20
Amantadina	100 a 200
Levodopa	300 a 1.000[2]
Agonistas da dopamina	
Ergolidas	
Bromocriptina	15 a 30
Não ergolidas	
Pramipexol	1,5 a 4,5
Ropinirol	8 a 24
Apomorfina[3]	2 a 6
Inibidores da MAO-B	
Selegilina	10
Rasagilina	0,5 a 1
Inibidores COMT	
Entacapona	600 a 1.000
Tolcapona	300 a 600

[1]As doses são variações para a manutenção diária total; todos os fármacos são administrados em doses divididas. O fármaco é iniciado em dose mais baixa, que é gradualmente aumentada. Interações medicamentosas são comuns; a adição de um fármaco pode determinar a redução de outro. Efeitos colaterais psicoativos são comuns com todos estes agentes.
[2]Refere-se ao componente levodopa da combinação carbidopa/levodopa, conhecido como Sinemet (p. ex., 25/250 representa 250 mg de levodopa).
[3]Administrada por injeção subcutânea.
* N. de R.T.: Os nomes comerciais e dosagens podem não corresponder às fórmulações do mercado brasileiro.

fenômenos relacionados ao fármaco, mas a redução na dose pode diminuir qualquer benefício terapêutico. O tratamento com olanzapina, quetiapina ou risperidona pode aliviar a confusão e os distúrbios mentais psicóticos, sem bloquear os efeitos da levodopa ou exacerbar o parkinsonismo. A clozapina, um derivado da dibenzodiazepina que não bloqueia os efeitos terapêuticos da medicação dopaminérgica, também pode melhorar a confusão e os distúrbios mentais psicóticos e, em alguns casos, as discinesias, mas esse fármaco requer uma monitoração regular da contagem de leucócitos.

Outra complicação tardia da levodopa é a flutuação da resposta, como o efeito de deterioração no final da dose ou **efeito *wearing-off***,* no qual a deterioração ocorre um pouco antes da administração da próxima dose, ou o **fenômeno *on-off***, ("liga-desliga") no qual ocorrem flutuações abruptas, mas transitórias, na gravidade do parkinsonismo em intervalos frequentes durante o dia, aparentemente sem qualquer relação com a última dose de levodopa. Este problema, às vezes, incapacitante pode ser controlado apenas parcialmente pela variação dos intervalos entre as doses, pela restrição de ingestão proteica na dieta ou pelo fornecimento de tratamento com agonistas da dopamina. O problema pode estar relacionado a níveis não contínuos (pulsáteis) da dopamina cerebral.

A **carbidopa** é um fármaco que inibe a dopa-descarboxilase, a enzima responsável pela degradação da levodopa em seu metabólito ativo, dopamina (Figura 11-5), mas que não atravessa a barreira hematoencefálica. Assim, se a levodopa é administrada em combinação com a carbidopa, a degradação da levodopa fica limitada para fora do cérebro. A dose diária de levodopa necessária para ser benéfica e a incidência de náuseas, vômitos, hipotensão e irregularidades cardíacas podem ser diminuídas se a levodopa for administrada em combinação com a carbidopa. A carbidopa geralmente é combinada com a levodopa em uma proporção fixa (1:10 ou 1:4), como o **Sinemet**. O tratamento é iniciado com uma dose pequena, como Sinemet 10/100 (mg) ou Sinemet 25/100 (mg) por via oral, três vezes ao dia; a dose é gradualmente aumentada, dependendo da resposta. A maior parte dos pacientes necessita de Sinemet 25/250 (mg) 3 ou 4 vezes ao dia. A carbidopa deve totalizar no mínimo 75 mg/dia. Uma formulação de liberação controlada (LC) de Sinemet pode reduzir as flutuações de resposta e a frequência de administração. Também existe um comprimido de carbidopa-levodopa (25/100, 10/100, 25/250) que se desintegra na boca, sendo então deglutido com a saliva (Parcopa). Ele deve ser tomado cerca de uma hora antes das refeições.

O tratamento com levodopa (isoladamente ou em conjunto com carbidopa) está contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou doença psicótica, devendo ser evitado em pacientes que recebem inibidores da monoaminoxidase tipo A (MAO-A). Também deve ser usado com cuidado em pacientes com úlceras pépticas ativas ou com suspeita de melanomas malignos.

Agonistas da dopamina

Os agonistas mais antigos são os derivados ergot como a **bromocriptina**, que estimula os receptores D_2 da dopamina. Esse fármaco talvez seja um pouco menos eficaz do que a levodopa no alívio dos sintomas de parkinsonismo, mas é menos propenso a causar discinesias ou o fenômeno *on-off*. Atualmente, é raro o uso da bromocriptina, pois existem à deposição agonistas da dopamina mais eficazes. A dose é aumentada gradualmente, na dependência da resposta e da tolerância; as doses de manutenção em geral situam-se entre 2,5 e 10 mg por via oral, três vezes ao dia. Os efeitos colaterais são semelhantes aos da levodopa, mas os efeitos psiquiátricos como delírios ou alucinações são especialmente comuns; portanto, a bromocriptina é contraindicada em um paciente com história de distúrbio psicótico. Contraindicações relativas para sua utilização são infarto do miocárdio recente, doença vascular periférica grave e úlcera péptica ativa. Fibrose pericárdica, pleural e retroperitoneal são efeitos colaterais raros relacionadas ao ergot.

Pergolida é outro derivado ergot e agonista do receptor da dopamina; diferente da bromocriptina, esse fármaco ativa os receptores D_1 e D_2. As indicações, os efeitos colaterais e as contraindicações são similares àqueles descritos para a bromocriptina; não está claro qual composto é clinicamente superior ao outro. A pergolida foi usada durante muitos anos, mas esteve associada com o desenvolvimento de doença valvar cardíaca em cerca de um terço dos pacientes e, por isso, foi retirada do mercado pelo fabricante.

Atualmente, os agonistas da dopamina não são derivados ergot. Eles parecem ser tão eficazes quanto os antagonistas mais antigos, mas sem os efeitos colaterais adversos, podendo ser usados na doença de Parkinson precoce ou avançada. O tratamento com **pramipexol** é iniciado com 0,125 mg três vezes ao dia; a dose diária é dobrada após uma semana e, novamente, após outra semana; posteriormente, é aumentada em 0,75 mg de acordo com a resposta e a tolerância. A dose de manutenção situa-se entre 0,5 e 1,5 mg três vezes ao dia. **Ropinirol** é iniciado a 0,25 mg três vezes ao dia e, então, a dose diária total é aumentada em 0,75 mg em intervalos de uma semana, até a quarta semana; depois da quarta semana, a dose é aumentada em 1,5 mg. A maioria dos pacientes necessita de 2 a 8 mg três vezes ao dia para obter um efeito benéfico. Os efeitos adversos dessas medicações incluem fadiga, sonolência, náusea, edema periférico, discinesias, confusão, alucinações e hipoten-

* N. de R.T.: Diminuição da durabilidade dos efeitos do fármaco.

são ortostática. Uma vontade irresistível de dormir em horários inapropriados ocorre algumas vezes e pode levar a lesões. Distúrbios do controle dos impulsos podem levar a comportamentos como jogo compulsivo ou atividade sexual anormal. Preparados de liberação lenta estão disponíveis para o pramipexol e o ropinirol.

O cloridrato de **apomorfina**, um antagonista não seletivo do receptor da dopamina, administrado por injeção subcutânea, pode ajudar a recuperar pacientes com parkinsonismo avançado e graves episódios "*off*" de acinesia, a despeito de tratamento oral otimizado. Os efeitos colaterais incluem náuseas graves e vômito, sonolência, alucinações, dor torácica e hiperidrose; as discinesias podem aumentar. Essa medicação não deve ser prescrita por médicos não familiarizados com suas potenciais complicações e interações.

Inibidores da catecol-*O*-metiltransferase

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma das duas principais enzimas envolvidas na degradação metabólica da dopamina (Figura 11-5); a outra enzima é a monoaminoxidase, discutida mais adiante. Os inibidores da COMT também podem ser usados para reduzir as doses necessárias de Sinemet, assim como para reduzir as flutuações da resposta terapêutica do Sinemet. Seu uso leva a níveis plasmáticos mais constantes de levodopa, com melhora do transporte para dentro do sangue e pela barreira hematoencefálica. Os efeitos colaterais incluem diarreia, confusão, discinesias e anormalidades dos testes funcionais hepáticos. Dois desses inibidores estão sendo bastante usados. **Tolcapona** é administrado em uma dose diária de 100 ou 200 mg, três vezes ao dia. Necrose hepática aguda raramente tem ocorrido em pacientes que recebem essa medicação e, portanto, prefere-se usar **entacapona** (200 mg) tomado com Sinemet até cinco vezes ao dia.

Um preparado comercial denominado **Stalevo** atualmente encontra-se disponível, combinando levodopa com carbidopa e entacapona. Além da conveniência de simplificar o regime do fármaco e reduzir o consumo de muitos comprimidos, seu custo é igual ou inferior ao custo de seus componentes individuais. O fármaco está disponível em três combinações: Stalevo 50 (50 mg de levodopa mais 125 mg de carbidopa e 200 mg de entacapona), Stalevo 100 (100 mg, 25 mg e 200 mg, respectivamente) e Stalevo 150 (150 mg, 37,5 mg e 200 mg, respectivamente). Níveis plasmáticos mais estáveis de levodopa podem levar a uma liberação mais contínua de levodopa para o cérebro, com uma redução consequente do risco de flutuações da resposta e complicações discinéticas. No entanto, iniciar o tratamento com levodopa usando Stalevo em vez de carbidopa-levodopa não ajuda a retardar o tempo de aparecimento ou reduzir a frequência de discinesias; na verdade, parece que as discinesias ocorrem mais cedo e com maior frequência.

Inibidores da monoaminoxidase

Selegilina, um inibidor irreversível da monoaminoxidase tipo B (MAO-B), inibe a degradação metabólica da dopamina (Figura 11-5). Portanto, ela aumenta o efeito da levodopa e pode reduzir as flutuações *on-off* da resposta medicamentosa. Alguns estudos clínicos sugerem que a selegilina também pode retardar a progressão da doença de Parkinson, embora as evidências a esse respeito ainda sejam incompletas; quando usada para neuroproteção, a selegilina é mais adequada para pacientes com doença leve. A dose é de 5 mg por via oral duas vezes ao dia, geralmente administrada pela manhã para evitar insônia.

Rasagilina é um inibidor irreversível da MAO-B, sendo mais potente e seletivo, além de mais bem tolerado, administrado em uma dose de 0,5 ou 1 mg uma vez ao dia. O medicamento é eficaz no tratamento inicial do parkinsonismo precoce, sendo ainda eficaz como tratamento adjunto em pacientes com doença mais avançada e com flutuações de resposta à levodopa. Também pode tornar a progressão da doença mais lenta, embora as evidências disso sejam ambíguas.

Cirurgia ablativa

O tratamento cirúrgico do parkinsonismo por **talamotomia** ou **palidotomia** costuma ser útil quando os pacientes se tornam não responsivos às medidas farmacológicas ou quando desenvolvem reações adversas intoleráveis decorrentes da medicação parkinsoniana. Lesões do segmento interno do globo pálido, por exemplo, atenuam sua atividade inibitória desequilibrada (Figura 11-2). A cirurgia algumas vezes é útil em pacientes relativamente jovens, com tremor predominantemente unilateral e rigidez, que não respondem à medicação; a talamotomia é mais útil para o tremor, e a palidotomia é mais útil para a hipocinesia. Doença vascular difusa ou demência são contraindicações para essa abordagem. A taxa de complicações significativas é inferior a 5% após palidotomia ou talamotomia unilateral, mas é de cerca de 20% ou mais nos procedimentos bilaterais, que devem ser evitados. Os candidatos à cirurgia devem ser portadores da doença de Parkinson clássica, não devem apresentar distúrbios cognitivos, devem ter respondido bem ao tratamento farmacológico prévio e devem ter desenvolvido flutuações da resposta com uma quantidade significativa de períodos *off*. Os pacientes com parkinsonismo atípico, que apresentaram uma resposta prévia pobre aos fármacos antiparkinsonianos, que apresentam comprometimento cognitivo, distúrbios psiquiátricos ou expectativas não realistas frente à cirurgia não devem ser selecionados. Na atualidade, a cirurgia ablativa foi amplamente substituída pela estimulação com alta frequência das estruturas-alvo.

Estimulação cerebral profunda

A estimulação com alta frequência do **globo pálido** ou do **núcleo subtalâmico** pode ajudar as características motoras cardeais do parkinsonismo, em um grau semelhante ao da cirurgia ablativa, reduzindo o tempo gasto no estado *off* em pacientes com flutuações de resposta. Distúrbios da marcha e acinesia podem melhorar com a estimulação do **núcleo pedúnculo-pontino**. A estimulação cerebral profunda tem a vantagem de ser reversível, apresentar uma morbidade muito mais baixa que procedimentos cirúrgicos ablativos (especialmente quando são contemplados os procedimentos bilaterais) e causar danos cerebrais mínimos. Portanto, esse procedimento é preferível aos procedimentos ablativos. Geralmente, a estimulação cerebral profunda é evitada em pacientes com parkinsonismo atípico ou demência.

Terapias celulares

Tecido suprarrenal medular autólogo ou fetal, ou substância negra fetal, tem sido transplantado para o putame ou núcleo caudado, na esperança de que o tecido transplantado possa continuar a sintetizar e liberar dopamina. Em um estudo controlado envolvendo transplante intracerebral de tecido mesencefálico embriônico humano, contendo neurônios dopaminérgicos, pacientes com menos de 60 anos apresentaram melhora, mas não indivíduos mais idosos; entre aqueles que inicialmente responderam de modo favorável, alguns apresentaram discinesias e distonias não controladas, que se desenvolveram um ano mais tarde, a despeito da redução ou suspensão da medicação antiparkinsoniana, tendo sido atribuídas a excesso relativo de dopamina com origem no crescimento continuado da fibra a partir do transplantado. Em um segundo estudo, o benefício foi irrelevante, mas novamente ocorreram complicações discinéticas e, algumas vezes, incapacitantes. Uma preocupação adicional é o fato de que, em alguns casos, a patologia com corpúsculos de Lewy demonstrou uma disseminação para o tecido transplantado. A pesquisa atualmente está sendo dirigida para as potenciais terapias celulares envolvendo células-tronco neurais.

Tratamento de proteção

Foram feitas tentativas de tornar mais lenta a progressão da doença de Parkinson, pela influência de mecanismos envolvidos na morte celular. Além do tratamento com inibidores da monoaminoxidase, como selegilina ou rasagilina (que também apresentam propriedades antiapoptóticas), alguns tratamentos candidatos incluem aqueles que realçam a função mitocondrial ou a energia celular (p. ex., creatina ou coenzima Q10), limitam a toxicidade do glutamato, inibem as respostas inflamatórias (p. ex., minociclina) ou têm efeitos antiapoptóticos. Vários estudos clínicos estão atualmente examinando essas possibilidades terapêuticas, bem como o efeito potencialmente regenerador da reposição do fator de crescimento.

Medidas gerais, fisioterapia e meios auxiliares para a vida diária

Anormalidades cognitivas e sintomas psiquiátricos podem ser tratados com rivastigmina (3 a 12 mg ao dia), donepezil (5 a 10 mg ao dia) ou memantina (5 a 10 mg ao dia); psicose ou alucinações são melhoradas pelo ajuste do regime dopaminérgico ou pela administração adicional de antipsicóticos (p. ex., quetiapina); a sonolência diária excessiva é tratada com modafinil (100 a 400 mg ao dia); o distúrbio comportamental do sono REM é tratado pelo uso de clonazepam (0,5 a 2 mg à noite), e uma bexiga hiperativa é tratada com oxibutinina (5 a 15 mg ao dia) ou tolterodina (2 a 4 mg ao dia). A constipação pode responder a agentes emolientes (amolecedores das fezes) ou laxantes osmóticos, e a fadiga responde à amantadina. A fisioterapia e um tratamento de fonoaudiologia (técnica de Lee Silverman) são benéficos para muitos pacientes com parkinsonismo, e a qualidade de vida pode ser melhorada por medidas auxiliares simples para a vida diária. Tais medidas auxiliares podem incluir trilhos ou corrimões extras, posicionados estrategicamente pela casa, para oferecer apoio adicional, talheres de mesa com cabos grandes, jogos americanos para a mesa com borracha antiderrapante, dispositivos para amplificação da voz, e cadeiras que ejetam cuidadosamente o ocupante quando se pressiona um botão.

DOENÇA COM CORPÚSCULOS DE LEWY

ACHADOS CLÍNICOS

Até 15% dos pacientes com demência apresentam doença difusa com corpúsculos de Lewy (também discutida no Capítulo 5), que normalmente tem seu início entre os 50 e 85 anos. As alterações cognitivas levando à demência são proeminentes e geralmente precedem ou ocorrem logo após o aparecimento de déficits parkinsonianos. A função cognitiva pode flutuar acentuadamente em um período de 24 horas. Alucinações visuais são comuns, mas podem não ser angustiantes para o paciente. Muitos pacientes apresentam períodos inexplicáveis de confusão ou *delirium* acentuados. Os déficits parkinsonianos se tornam mais graves com o tempo, mas o tremor costuma ser relativamente inaparente, quando comparado com a bradicinesia e a rigidez. Hipotensão postural e síncope são comuns. O distúrbio é patologicamente caracterizado pela ocorrência de corpúsculos de Lewy nas estruturas corticais e subcorticais. Em alguns ca-

sos, foram descritas mutações nos genes α-sinucleína ou β-sinucleína.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A doença de Parkinson difere da doença com corpúsculos de Lewy pelo fato de a função cognitiva estar preservada, no mínimo até um estágio mais tardio na doença de Parkinson, e um envolvimento motor é mais provavelmente assimétrico no início, com tremor mais evidente. A variabilidade acentuada ao longo de curtos períodos e o déficit motor acompanhante diferenciam a doença com corpúsculos de Lewy da doença de Alzheimer. Os exames de imagem da doença com corpúsculos de Lewy revelam atrofia cortical generalizada.

TRATAMENTO

O tratamento da doença com corpúsculos de Lewy é difícil, pois a levodopa induz alucinações e exacerba os distúrbios cognitivos e comportamentais, fornecendo somente um benefício pequeno para o distúrbio motor. Os fármacos anticolinérgicos devem ser evitados, pois também podem exacerbar a disfunção cognitiva. A demência e as anormalidades comportamentais frequentemente respondem favoravelmente aos inibidores da colinesterase. A medicação antipsicótica em geral é mal tolerada; se necessário, podem ser prescritas doses baixas de antipsicóticos atípicos, como a quetiapina (até 50 mg ao dia). A educação e o apoio dos cuidadores são importantes.

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

PATOGÊNESE

A paralisia supranuclear progressiva é um distúrbio degenerativo idiopático, uma **tauopatia** (Capítulo 5), que afeta primariamente a substância cinzenta das regiões cerebrais subcorticais. Existe muita sobreposição clínica e patológica com a degeneração corticobasal (ver discussão adiante). O principal achado neuropatológico é a degeneração neuronal, com a presença de **emaranhados neurofibrilares** no mesencéfalo, na ponte, nos núcleos da base e nos núcleos dentados do cerebelo. As anormalidades neuroquímicas associadas incluem a diminuição das concentrações de dopamina e de seu metabólito ácido homovanílico no núcleo caudado e no putame. A patogênese parece estar relacionada à predisposição genética e à disfunção mitocondrial.

ACHADOS CLÍNICOS

As características clínicas clássicas são distúrbio da marcha, com quedas precoces, oftalmoplegia supranuclear, paralisia pseudobulbar, distonia axial, com ou sem rigidez extrapiramidal nos membros, e demência. Os homens são duas vezes mais afetados que as mulheres, e o distúrbio tem seu início entre os 45 e 75 anos de idade.

A **oftalmoplegia supranuclear** é caracterizada por acentuada insuficiência do **olhar vertical** voluntário, com paralisia posterior do olhar horizontal; os reflexos oculocefálico e oculovestibular estão preservados. Movimentos sacádicos verticais podem inicialmente ter sua velocidade reduzida. Instabilidade postural, acinesia acentuada e quedas inexplicáveis também podem ocorrer precocemente, podendo preceder as paralisias do olhar vertical. Além disso, o pescoço costuma assumir uma postura em extensão (**distonia axial em extensão**), com resistência à flexão passiva. Rigidez dos membros e bradicinesia podem imitar a doença de Parkinson, mas o tremor é menos comum e menos aparente. Uma **paralisia pseudobulbar** coexistente produz paralisia facial, disartria, disfagia e, frequentemente, movimentos mandibulares e reflexos de vômito; também podem ser observadas respostas emocionais exageradas e inadequadas (**afeto pseudobulbar**). Hiper-reflexia, respostas extensoras plantares e sinais cerebelares ocasionalmente são observados. A **demência** da paralisia supranuclear progressiva é caracterizada por esquecimento, processos mentais lentos, alterações do humor e da personalidade, além de comprometimento do cálculo e da capacidade de abstração.

Alguns pacientes com doença patologicamente verificada apresentam acinesia pura ou um fenótipo que lembra a degeneração corticobasal, com distonia, apraxia e perda sensorial cortical.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A doença de Parkinson difere pelo fato de o olhar voluntário para baixo e o olhar horizontal nem sempre estarem perdidos, a postura axial apresentar tendência a ser caracterizada mais em flexão que em extensão, o tremor ser comum, a evolução ser menos fulminante e as medicações antiparkinsonianas frequentemente serem mais eficazes. Na paralisia supranuclear progressiva, a RM pode mostrar atrofia mesencefálica (sinal do beija-flor).

TRATAMENTO

Os medicamentos dopaminérgicos ocasionalmente são benéficos para a rigidez e a bradicinesia, especialmente nos primeiros 1 a 2 anos. Há relatos de que anticolinérgicos como a amitriptilina, 50 a 75 mg por via oral na hora de deitar, ou a benztropina, 6 a 10 mg por via oral, podem melhorar a fala, a marcha e as crises patológicas de riso ou choro. O tratamento do afeto pseudobulbar com um preparado comercial contendo

dextrometorfano e sulfato de quinidina (20 mg/10 mg cápsulas) recentemente foi aprovado nos EUA. A metisergida, 8 a 12 mg/dia por via oral, pode melhorar a disfagia. Não existe tratamento para a demência. O tratamento é de suporte.

PROGNÓSTICO

O distúrbio costuma seguir uma evolução progressiva, com óbito por aspiração ou inanição em 2 a 12 anos (normalmente entre 6 e 10 anos).

DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL

ACHADOS CLÍNICOS

A degeneração corticobasal é um distúrbio degenerativo raro, não familiar, uma **tauopatia** que ocorre na meia-idade ou em pessoas mais idosas de ambos os sexos. Essa condição caracteriza-se patologicamente pela presença de depósitos filamentosos intracelulares anormais, contendo proteína tau. Algumas vezes, a degeneração corticobasal simula a doença de Parkinson, quando a bradicinesia e a rigidez são as características evidentes. Também pode ocorrer um tremor postural ou de ação, mas a causa comum de incapacidade profunda é a **apraxia dos membros** e o **desajeitamento**, e não tanto os déficits extrapiramidais. Outras características do distúrbio estabelecido incluem distúrbios da fala (afasia, apraxia ou disartria), acalculia, déficits sensoriais corticais (p. ex., síndrome de negligência), mioclonia estímulo-sensitiva, fenômeno do membro alienígena (a tendência de um membro se mover sem propósito, involuntariamente ou sem o conhecimento de seu dono), disfagia, distúrbios posturais, características distônicas e, finalmente, declínio cognitivo e alterações comportamentais. Sinais de liberação frontal, reflexos tendinosos vivos e respostas extensoras plantares também podem ser encontrados. Existe um aumento da latência sacádica, mas as sacadas apresentam velocidade normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O distúrbio se distingue da doença de Parkinson pela apraxia acentuada, que frequentemente leva à inutilidade de um membro, à dificuldade de abrir e fechar os olhos, ou a distúrbios da fala. A presença de déficits piramidais e corticais, além de qualquer disfunção extrapiramidal, também ajuda na diferenciação, mas o diagnóstico definitivo somente pode ser feito na necropsia. Algumas vezes, pode ser impossível distinguir clinicamente este distúrbio da paralisia supranuclear progressiva. A RM pode mostrar atrofia cortical, calosa e mesencefálica, além de aumento do tamanho do terceiro ventrículo. A SPECT revela hipoperfusão nas regiões dos lobos frontais e parietais.

TRATAMENTO

Não existe terapia específica, e o tratamento é de apoio geral. A medicação antiparkinsoniana algumas vezes é útil para o tratamento da bradicinesia e da rigidez, mas a resposta costuma ser desapontadora. Não existe tratamento para a apraxia de membro. A toxina botulínica pode ajudar nas características distônicas focais. Algumas vezes, a fisioterapia é conveniente.

PROGNÓSTICO

O distúrbio segue uma evolução progressiva, levando a um aumento da incapacidade e à dependência. O óbito normalmente ocorre em 10 anos, frequentemente antes, decorrente de pneumonia aspirativa.

DOENÇA DE HUNTINGTON

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Huntington é um distúrbio hereditário do sistema nervoso central caracterizado por início gradual e progressão subsequente para coreia e demência. Ela ocorre em todo o mundo e em todos os grupos étnicos. Sua taxa de prevalência é de 5 por 100.000 habitantes. Os sintomas em geral não aparecem antes da idade adulta (normalmente entre os 30 e 50 anos), em um momento da vida em que estes pacientes já têm sua própria família; assim, essa doença passa de uma geração para a outra.

GENÉTICA

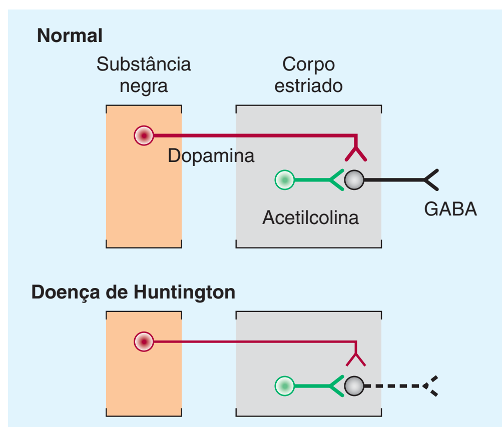
A doença de Huntington é um distúrbio autossômico dominante, decorrente de uma mutação no gene da **huntingtina** (*HTT*). A doença apresenta uma penetrância completa, de modo que os descendentes de um indivíduo afetado têm 50% de *chance* de desenvolvê-la. As características adicionais da hereditariedade da doença de Huntington incluem **antecipação**, que significa uma tendência a um início mais precoce em gerações sucessivas, e **descendente paterno**, que se refere à tendência de antecipação mais pronunciada em indivíduos que herdaram a doença de seus pais. Ambos os fenômenos estão relacionados com a instabilidade da mutação responsável pela doença de Huntington – expansão de uma repetição de trinucleotídeo CAG, que codifica para um trato poliglutamina. A repetição pode ser expandida durante a gametogênese, em especial na linha germinativa masculina. Isso leva a uma proteína anormal com tratos poliglutamina cada vez mais longos. Indivíduos normais apresentam entre 9 e 37 repetições CAG, enquanto praticamente todos os pacientes com doença de Huntington apresentam mais de 40. A idade de início da doença depende do comprimento da repetição

CAG, mas polimorfismos genéticos também estão relacionados com a idade de início.

Em casos nos quais é impossível obter uma história familiar positiva, deve-se lembrar que a morte precoce de um dos pais pode tornar a história incompleta, e que os parentes muitas vezes escondem a natureza familiar da doença. Além disso, certo grau de comportamento excêntrico, desajeitamento ou inquietação podem ser considerados normais por pessoas leigas e por profissionais médicos que não estejam familiarizados com o distúrbio. Portanto, a história médica não pode ser considerada negativa até que todos os parentes próximos do paciente tenham sido examinados pessoalmente pelo médico. No entanto, casos aparentemente esporádicos algumas vezes são encontrados.

PATOLOGIA

O exame *post-mortem* de pacientes com doença de Huntington revela perda celular, particularmente no córtex cerebral e no corpo estriado (**Figura 11-6**). Na última região, neurônios espinhais de tamanho médio, que contêm ácido γ-aminobutírico (GABA, de *γ-aminobutyric acid*) e encefalina e que se projetam para o segmento externo do globo pálido, são os primeiramente afetados, mas outras classes neuronais também estão eventualmente envolvidas. Estudos bioquímicos demonstraram que as concentrações do neurotransmissor inibitório GABA, sua enzima biossintética ácido glutâmico-descarboxilase (GAD, de *glutamic acid decarboxylase*) e a acetilcolina e sua enzima biossintética acetilcolina-transferase estão reduzidas nos núcleos da base de pacientes com doença de Huntington. A concentração da dopamina é normal ou está levemente aumentada. Também foram encontradas alterações nas concentrações de certos neuropeptídeos nos núcleos da base. A PET mostrou uma redução da utilização da glicose, mesmo em um núcleo caudado anatomicamente normal.



▲ **Figura 11-6** Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos na doença de Huntington. (**A**) Os neurônios dopaminérgicos (*em vermelho*) que se originam na substância negra normalmente inibem a excreção GABAérgica do estriado (caudado e putame), enquanto os neurônios colinérgicos (*em verde*) exercem um efeito excitatório. (**B**) Na doença de Huntington, os neurônios GABAérgicos (*em preto*) são preferencialmente perdidos, resultando em redução da excreção inibitória a partir do estriado. (De Aminoff MJ. Pharmacologic management of parkinsonism and other movement disorders. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds). *Basic and Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.)

ACHADOS CLÍNICOS

Os sintomas costumam iniciar na quarta ou quinta década de vida, e a doença é progressiva, com uma sobrevida média após o início do quadro de cerca de 15 anos.

Sintomas iniciais

Movimentos anormais ou alterações intelectuais podem ser o sintoma inicial, mas finalmente ambos estão presentes. A neurodegeneração começa muitos anos antes e pode ser acompanhada de alterações cognitivas sutis, psiquiátricas ou motoras que, em retrospectiva, são somente aparentes.

1. **Demência** – As alterações mentais mais precoces frequentemente consistem em irritabilidade, mau humor e comportamento antissocial, porém uma demência mais óbvia se desenvolve subsequentemente. Em um estágio inicial, esta se caracteriza pelo comprometimento seletivo e progressivo da atenção e da função executiva, consistente com patologia frontoestriatal.
2. **Coreia** – Distúrbio do movimento que inicialmente pode ser caracterizado por uma inquietude aparente ou agitação, mas eventualmente podem ser observados movimentos coreiformes anormais e grosseiros.
3. **Formas atípicas** – Principalmente nos casos que se desenvolvem durante a infância (algumas vezes nos casos que iniciam na idade adulta), o quadro clínico é dominado pela rigidez e acinesia progressiva, com pouca ou nenhuma coreia. Esta variante é conhecida como a **variante de Westphal**, e o diagnóstico correto é sugerido pela demência acompanhante e por história familiar positiva. Epilepsia e ataxia cerebelar são características frequentes na forma juvenil, mas não na forma adulta.

Exame genético

O exame genético atualmente fornece uma medida precisa e definitiva para o estabelecimento do diag-

nóstico, permitindo também a detecção pré-sintomática da doença, se desejada. O exame deve ser precedido ou seguido de aconselhamento genético.

Exames por imagem

A TC ou a RM muitas vezes demonstram atrofia do córtex cerebral e núcleo caudado nos casos estabelecidos. Uma redução na taxa metabólica estriatal pode ser demonstrada por PET.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As condições que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da doença de Huntington estão listadas na Tabela 11-2. A **discinesia tardia** (discutida mais adiante na seção sobre distúrbios do movimento induzidos por fármacos), que é a condição mais comum, geralmente pode ser identificada a partir da história. Estudos laboratoriais podem excluir a maior parte dos distúrbios médicos associados com coreia. Outros distúrbios hereditários, nos quais a coreia é uma característica evidente, são descritos mais adiante. Os defeitos genéticos, quando conhecidos, estão listados na Tabela 11-5.

Os **distúrbios semelhantes à doença de Huntington** (**HDL**, de *Huntington disease-like*) lembram a doença de Huntington, mas não estão associados a um número anormal de repetições trinucleotídeo CAG do gene huntingtina. Foram descritas formas autossômicas dominantes (HDL1 e HDL2) e formas recessivas (HDL3). HDL1 está associada com uma inserção 192-nucleotídeo, resultando em repetição octapeptídeo expandida, no gene PRNP. HDL2 é causado por uma repetição CAG/CTG expandida no gene junctofilina-3 (*JPH3*).

A **coreia hereditária benigna** é herdada de modo autossômico dominante ou ocorre *de novo*, sendo caracterizada por movimentos coreiformes que se desenvolvem na tenra infância, não progridem durante a idade adulta e não estão associados com demência. Também pode existir uma forma autossômica recessiva. Em pacientes com mutações no gene codificador para o fator-1 de transcrição tireoide, também podem estar presentes hipotireoidismos e anormalidades pulmonares (síndrome cérebro-tireoide-pulmão).

A coreia familiar algumas vezes ocorre em associação com acantócitos circulantes (hemácias espiculares), mas o exame de um esfregaço de sangue irá distinguir claramente este distúrbio. Outras características clínicas da **coreia-acantocitose** incluem discinesias orolinguais semelhantes a tiques, vocalizações, declínio intelectual leve, convulsões, neuropatia periférica e atrofia muscular. Características parkinsonianas algumas vezes estão presentes. Diferente de certos distúrbios associados com acantócitos circulantes, não existe distúrbio da concentração de β-lipoproteína no sangue periférico.

Coreoatetose paroxística pode ocorrer com uma base familiar, mas a natureza intermitente dos sintomas e sua relação com o movimento ou o estresse emocional geralmente distinguem esse distúrbio da doença de Huntington.

Doença de Wilson pode ser distinguida da doença de Huntington pelo modo de hereditariedade, pela presença dos anéis de Kayser-Fleischer e por níveis séricos anormais de cobre e ceruloplasmina.

Atrofia dentatorrubropalidoluisiana, outro distúrbio com repetição CAG, herdado de modo dominante e clinicamente similar à doença de Huntington, é distinguida por exame genético.

A idade de início dos sintomas geralmente distingue a doença de Huntington de certos distúrbios hereditários da infância, caracterizados por coreoatetose.

Quando os primeiros sintomas constituem uma deficiência intelectual progressiva, pode ser impossível distinguir a doença de Huntington de outras variedades de demência, a menos que a história familiar seja característica ou os distúrbios de movimento se tornem perceptíveis.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe cura para a doença de Huntington, que, via de regra, termina de modo fatal 10 a 20 anos após seu início clínico.

Não existe tratamento para a demência, mas o distúrbio do movimento pode responder a fármacos que interferem com a inibição dopaminérgica de neurônios estriatais de saída. O tratamento inclui fármacos que promovem a depleção da dopamina nas terminações nervosas, como a reserpina, 0,5 a 5 mg/dia via oral, ou a tetrabenazina, 12,5 a 50 mg via oral três vezes ao dia, e fármacos bloqueadores do receptor D_2 da dopamina, como o haloperidol, 0,5 a 4 mg por via oral três vezes ao dia, ou agentes antipsicóticos atípicos como a quetiapina (aumentada de 25 mg ao dia até 100 mg duas vezes ao dia, quando tolerada). A quetiapina também é usada para o tratamento da psicose ou do comportamento disruptivo, assim como a olanzapina ou a risperidona. Em alguns pacientes, a clozapina pode ser tentada, mas requer hemogramas semanais de controle. Os fármacos que potencializam a neurotransmissão GABAérgica ou colinérgica geralmente são ineficazes. O papel da estimulação cerebral profunda é incerto. Inibidores da recaptação seletiva da serotonina podem ajudar a reduzir a depressão, a agressividade e a agitação. Serviços sociais são úteis para auxiliar no tratamento.

PREVENÇÃO

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de transmissão da doença para a prole; os filhos desses pacientes devem receber aconselhamento genético.

O uso de marcadores genéticos para a detecção de doença de Huntington pré-sintomática pode apresentar preocupações éticas quanto às reações psicológicas adversas ou ao uso indevido de tais informações por outros, em detrimento do indivíduo.

ATROFIA DENTATORRUBROPALIDOLUISIANA

Este distúrbio, que é herdado de modo autossômico dominante, é raro exceto no Japão. Caracteriza-se por demência, coreoatetose, ataxia e epilepsia mioclônica. O gene mutante, atrofina 1 (*ATN1*), é distinto do gene da doença de Huntington, a despeito da semelhança do fenótipo clínico. O mutante *ATN1* contém uma repetição CAG expandida, cujo tamanho está relacionado com a idade de início e a gravidade da doença. O tratamento é sintomático, como para a doença de Huntington.

COREIA DE SYDENHAM E PANDAS

A **coreia de Sydenham** ocorre principalmente em crianças e adolescentes como uma complicação de uma infecção estreptocócica hemolítica do grupo A. Essa condição é a causa mais comum da coreia de desenvolvimento agudo em crianças. A característica patológica provavelmente seja uma arterite. Em cerca de 30% dos casos, ela aparece 2 ou 3 meses após um episódio de febre reumática ou poliartrite, mas em outros pacientes não se obtém essa história. Geralmente, não há história recente de dor de garganta e febre. O distúrbio pode ter um início agudo ou insidioso, em geral melhorando nos 4 a 6 meses seguintes. No entanto, pode haver recaída durante a gestação (**coreia gravídica**) ou em pacientes que tomam contraceptivos orais.

A coreia de Sydenham se caracteriza por movimentos coreiformes anormais, que algumas vezes são unilaterais e, quando leves, podem ser erroneamente interpretados como inquietude ou agitação. Podem existir alterações comportamentais associadas, quando a criança se torna irritável ou desobediente. Sintomas obsessivos-compulsivos ou labilidade emocional também podem ocorrer. Em 30% dos casos, existe evidência de envolvimento cardíaco, mas a taxa de hemossedimentação e a titulação de antiestreptolisina O costumam ser normais. O diagnóstico é apoiado pela presença de outras manifestações de febre reumática e pela ausência de qualquer outra causa para a coreia. Os achados da RM ou da TC geralmente são normais. Exames PET e SPECT mostram hipermetabolismo reversível dos núcleos da base.

O tratamento tradicional é repouso no leito, sedação e tratamento antibiótico profilático, mesmo quando não existem outros sinais de reumatismo agudo. Recomenda-se um ciclo de penicilina por via intramuscular, e penicilina profilática diária por via oral até os 20 anos, aproximadamente, também costuma ser recomendada para prevenir infecções estreptocócicas. Se necessário, a coreia pode ser tratada com ácido valproico, risperidona ou outro fármaco bloqueador do receptor de dopamina, como haloperidol, dependendo de sua gravidade. Em casos graves, não responsivos a outras medidas terapêuticas, um ciclo de corticosteroides pode ser eficaz. O prognóstico é essencialmente o das complicações cardíacas.

PANDAS (de *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*, distúrbios neuropsiquiátricos associados com infecções estreptocócicas) é o acrônimo usado para a associação de distúrbios ou tiques obsessivos-compulsivos de gravidade variável e infecções estreptocócicas em crianças. Além disso, distonia, coreia e coreoatetose distônica podem ser sequelas de infecção estreptocócica. A etiologia não está clara, mas pode ser semelhante à etiologia da coreia de Sydenham, relacionada à autoimunidade pós-estreptocócica.

DISTONIA DE TORÇÃO PRIMÁRIA GENERALIZADA

Este distúrbio é caracterizado por movimentos e posturas distônicas e pela ausência de outros sinais neurológicos. As histórias de parto e desenvolvimento são normais. Antes que se possa fazer esse diagnóstico, é preciso excluir as outras causas possíveis de distonia, com base em achados clínicos e investigações laboratoriais.

PATOGÊNESE

A distonia de torção primária generalizada pode ser herdada de modo autossômico dominante (com penetrância variável de 30 a 40%), autossômico recessivo ou como distúrbio recessivo ligado ao X (Tabela 11-5). Técnicas de genética molecular permitem a identificação dos portadores da deleção responsável na torsina 1A, uma proteína de ligação do ATP com função incerta. Outros casos parecem ocorrer esporadicamente. Foram demonstradas alterações nas concentrações de noradrenalina, serotonina e dopamina em várias regiões cerebrais, mas seu papel na patogênese da distonia é incerto. O início pode ocorrer na infância ou mais tarde, e esse distúrbio permanece como uma afecção durante toda a vida. O diagnóstico é feito em bases clínicas.

ACHADOS CLÍNICOS

História

Quando o início ocorre na infância, geralmente é possível obter uma história familiar. Os sintomas em

geral começam nas pernas. A progressão é provável, e o distúrbio leva à incapacidade grave decorrente da distonia generalizada.

Com o início da doença na idade adulta, é menos provável obter uma história familiar positiva. Os sintomas iniciais em geral começam nos braços ou nas estruturas axiais. Uma distonia generalizada pode finalmente se desenvolver em cerca de 20% dos pacientes com distonia de início na idade adulta, mas uma incapacitação grave não costuma ocorrer.

Exame

O distúrbio se caracteriza por movimentos e posturas anormais, que são exacerbados por atividade voluntária. Por exemplo, o pescoço pode estar virado para um lado (torcicolo), o braço mantido em uma posição de hiperpronação com o punho fletido e os dedos estendidos, a perna mantida em extensão com a planta do pé fletida e invertida, ou o tronco mantido em uma posição de flexão ou extensão. Muitas vezes, o paciente faz caretas; outras anormalidades faciais características também podem ser encontradas, incluindo **blefaroespasmo** (caracterizado por fechamento espontâneo forçado e involuntário das pálpebras por um período variável, dificuldade em abrir os olhos e piscamento repetitivo) e **distonia oromandibular** (fechamento, abertura ou desvio involuntário da mandíbula). Isso consiste em espasmos da musculatura da boca, causando, por exemplo, abertura ou fechamento involuntário da boca; formação de beicinho, franzimento ou retração dos lábios; retração do músculo platisma e movimentos itinerantes ou protrusão da língua. A combinação de blefaroespasmo e distonia oromandibular algumas vezes é denominada **síndrome de Meige**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É importante excluir outras causas de distonia (Tabela 11-3) antes de fazer um diagnóstico de distonia de torção primária. Uma história de desenvolvimento normal antes do início dos movimentos anormais, juntamente com a ausência de outros sinais neurológicos e resultados normais de investigações laboratoriais, é importante para essa finalidade. Uma distonia induzida por drogas geralmente pode ser excluída pela história. Lesões cerebrais adquiridas podem ser reveladas por exames de imagem. Em pacientes com uma distonia de torção primária, que começa antes dos 30 anos, um exame genético associado a um aconselhamento genético é útil, eliminando a necessidade de outros exames diagnósticos e facilitando aconselhamentos e tratamentos posteriores. Exames em pacientes, com mais idade no início da doença, também são justificados naqueles que têm uma história familiar de doença de início precoce.

TRATAMENTO

Os movimentos anormais podem melhorar, pelo menos parcialmente, com o uso de fármacos. Uma resposta dramática, com a levodopa sugere uma variante da distonia de torção clássica, discutida separadamente mais adiante. Fármacos anticolinérgicos administrados na dose mais alta tolerada (normalmente, tri-hexifenidil, 40 a 50 mg/dia por via oral em doses divididas) podem ser muito eficazes. Ocasionalmente, o diazepam é útil. Fenotiazinas, haloperidol ou tetrabenazina podem ser convenientes; no entanto, em doses eficazes, esses fármacos costumam levar a uma síndrome parkinsoniana leve. Outros fármacos que podem ser úteis são o baclofeno e a carbamazepina. A talamotomia estereotática pode ajudar pacientes com distonia predominantemente unilateral, que envolve principalmente os membros. A estimulação cerebral profunda do globo pálido demonstrou ser benéfica em vários pacientes e deve ser considerada em casos refratários à medicação ou como uma medida para reduzir o comprometimento do movimento e a incapacidade associada. Eventos potencialmente adversos incluem infecção no local do estimulador, quebra dos fios, hemorragia, alterações emocionais e disartria.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Se forem considerados todos os casos em conjunto, cerca de um terço dos pacientes se torna tão incapacitado que acaba confinado à cadeira ou ao leito, e um terço apresenta apenas um comprometimento leve. Em geral, uma incapacitação grave tem maior probabilidade de ocorrer quando o distúrbio começa na infância.

DISTONIA DOPA-RESPONSIVA

Este distúrbio é herdado de modo autossômico dominante, com uma penetrância incompleta ou, raramente, como um distúrbio autossômico recessivo (síndrome de Segawa) (Tabela 11-5). O sintoma normalmente começa na infância, mas pode ocorrer mais tarde. Meninas são mais afetadas do que meninos. Uma distonia incapacitante pode estar acompanhada de bradicinesia e rigidez, que muitas vezes leva a um diagnóstico errado de doença de Parkinson juvenil; a piora diurna dos sintomas é comum. Podem ocorrer respostas extensoras plantares ou outras evidências de envolvimento de neurônio motor superior. Alguns pacientes apresentam distonias focais ou déficits funcionais menores, enquanto outros ficam presos à cadeira de rodas, caso não sejam tratados. Uma recuperação acentuada ocorre com doses baixas de levodopa, à qual os pacientes são particularmente sensíveis. Em decorrência da grande variação na idade e no modo de apresentação, todas as crianças com um distúrbio

motor extrapiramidal inexplicável e todos os pacientes com sintomas que possam estar relacionados à distonia dopa-responsiva provavelmente mereçam uma tentativa de tratamento com levodopa.

DISTONIA-PARKINSONISMO

Uma forma recessiva ligada ao X de distonia-parkinsonismo (algumas vezes denominada *lubag*) foi identificada em homens das Filipinas. Foi relatado que mulheres heterozigotas apresentaram distonia leve ou coreia. A resposta ao tratamento medicamentoso é desapontadora. Outra variedade com hereditariedade autossômica dominante foi descrita nos EUA, com evolução rápida dos sinais e sintomas em horas, dias ou semanas, mas com progressão lenta posteriormente. Esta entidade patológica pode se manifestar primeiramente durante a infância ou na idade adulta, após um período de estresse. O tratamento com levodopa é ineficaz.

DISTONIA MIOCLÔNICA

Este é um distúrbio autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável, no qual os pacientes apresentam abalos rápidos, além de posturas normais mantidas. As pernas frequentemente são poupadas. Os movimentos podem responder ao álcool. O EEG é normal. O distúrbio parece ser distinto das formas clássicas da distonia de torção idiopática. Essa condição costuma ter seu início antes dos 20 anos e normalmente tem uma evolução lenta, benigna, durante muitos anos. Estudos genéticos sugerem que a distonia mioclônica e a mioclonia essencial são distúrbios alélicos.

DISTONIA DE TORÇÃO FOCAL

Várias características distônicas da distonia de torção idiopática também ocorrem como fenômenos isolados. Estes provavelmente sejam mais bem classificados como distonias focais que ocorrem como formas frustras de distonia de torção idiopática em pacientes com história familiar positiva, ou que representam manifestação focal da sua forma de início na idade adulta, quando não há história familiar. Além disso, a distonia focal, com início na idade adulta, pode apresentar herança autossômica dominante.

Tanto o **blefaroespasmo** como a **distonia oromandibular** podem ocorrer como distonias focais isoladas. Foi descrito um blefaroespasmo familiar com hereditariedade autossômica dominante, mas o gene envolvido ainda não foi mapeado.

O **torcicolo espasmódico** geralmente começa na quarta ou quinta década de vida e se caracteriza por uma tendência do pescoço a virar para um dos lados. Isso ocorre episodicamente nos estágios iniciais, mas algumas vezes o pescoço é mantido continuamente virado para o lado. Truques sensoriais (p. ex., um leve toque da face) podem ajudar a reduzir a intensidade dos sintomas. Dor no pescoço e no ombro é comum, podendo existir um tremor cefálico. Embora o distúrbio (uma vez desenvolvido) geralmente esteja presente pelo resto da vida, uma remissão espontânea pode ocorrer ocasionalmente, em especial nos primeiros 18 meses após o início do quadro. O tratamento medicamentoso costuma ser insatisfatório. Um teste com os medicamentos usados no tratamento da distonia de torção idiopática pode ser conveniente, uma vez que alguns pacientes se beneficiam deles de modo inquestionável. A injeção local de toxina botulínica dentro dos músculos hiperativos pode trazer bons resultados por vários meses; ela pode ser repetida quando necessário. Este é o tratamento mais eficaz disponível para esse distúrbio. A secção seletiva do nervo espinal acessório (XI) e das raízes cervicais superiores, às vezes, é útil para pacientes nos quais o pescoço é acentuadamente desviado para o lado, mas o retorno à postura anormal é frequente.

A **cãibra do escritor** é caracterizada por postura distônica da mão e do antebraço quando o paciente escreve e, por vezes, quando executa outras tarefas como tocar piano ou utilizar chave de fendas ou talheres de mesa. O tratamento medicamentoso não é recompensador, mas medicações anticolinérgicas, baclofeno ou benzodiazepínicos ocasionalmente podem ajudar. Injeções de toxina botulínica nos músculos envolvidos algumas vezes são úteis, mas a fraqueza da mão ou do braço pode ser uma consequência problemática. Frequentemente, é necessário que os pacientes aprendam a usar a outra mão para escrever ou executar tarefas motoras finas, embora em alguns casos essa mão também possa estar afetada. O uso de uma caneta com um cabo grande pode ser útil em alguns casos; em outra situação, os pacientes podem necessitar de um teclado.

DISTONIA HEREDODEGENERATIVA

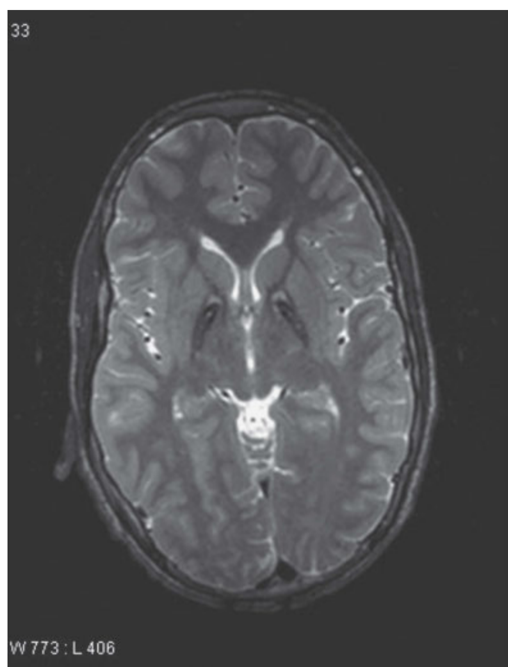
Um grande grupo de distúrbios é caracterizado por distonia e outras características neurológicas, como demência, ataxia, discinesias ou parkinsonismo. Esse grupo inclui a doença de Wilson, que será discutida separadamente.

A **doença de Fahr** consiste em calcificação idiopática dos núcleos da base, associada com distonia, parkinsonismo e distúrbios comportamentais; em algumas famílias, ocorre uma hereditariedade autossômica dominante.

A **doença de Hallervorden-Spatz**, atualmente denominada **neurodegeneração com acúmulo de**

ferro no cérebro 1 (**NBIA1**, de *neurodegeneration with brain iron accumulation 1*) ou **neurodegeneração associada à pantotenato-quinase** (**PKAN**, de *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*), caracteriza-se por anormalidades extrapiramidais ou cognitivas, distaria, disfagia e anormalidades oculares (p. ex., paralisias do olhar, atrofia óptica). A deposição de ferro e de outros pigmentos no globo pálido leva ao aspecto característico da RM ponderada em T2, denominado “sinal do olho de tigre” (**Figura 11-7**). O distúrbio apresenta uma hereditariedade autossômica recessiva e resulta de mutações no gene para a pantotenato-quinase 2 (*PANK2*).

A **coreia-acantocitose** se caracteriza por algumas combinações de distonia, coreia, discinesias orofaciais, tiques, hiporreflexia, amiotrofia e anormalidades cognitivas. Síndromes disexecutivas, distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão e psicose podem ocorrer. O sangue periférico contém acantócitos circulantes (hemácias espiculadas), mas o perfil lipídico é normal. O transtorno tem uma hereditariedade autossômica recessiva.



▲ **Figura 11-7** Doença de Hallervorden-Spatz mostrando o sinal do “olho do tigre”. A imagem ponderada em T2 mostra alterações de sinal hiperintensas, bilaterais e simétricas no globo pálido anteromedial, representando gliose, desmielinização, perda neuronal e edema axonal. A hipointensidade circundante no globo pálido é secundária à deposição de ferro. (Cortesia de A. DiBernardo.)

Certas **mitocondriopatias** também podem estar associadas com distonia, como a atrofia óptica hereditária de Leber.

DISTONIA PSICOGÊNICA

A distonia pode ocorrer como um distúrbio somatoforme ou distúrbio de conversão. Ansiedade, depressão, distúrbio de personalidade ou alguma combinação desses fatores, além de outros distúrbios psiquiátricos, podem estar presentes. No entanto, ansiedade e depressão são consequências comuns da distonia com outra base orgânica. As características que ajudam a apoiar o diagnóstico de distonia psicogênica incluem achados variáveis e inconsistentes, achados incongruentes com os da distonia orgânica, um fator psicológico precipitante conhecido, dor excessiva, história prévia de distúrbio somatoforme, outros sinais psicogênicos (p. ex., perda sensorial não anatômica), somatizações múltiplas, postura anormal que desaparece com a distração, falha dos truques sensoriais (para aliviar a distonia) e excesso de distonia, início nos membros inferiores em adultos e um comprometimento da função que está além da proporção da distonia, sendo seletivo de uma maneira difícil de explicar (p. ex., limitando a capacidade de trabalho, mas não a capacidade de se vestir e realizar as demais atividades da vida diária). Os sintomas podem ser melhorados com psicoterapia, sugestão ou tratamento com um placebo. Uma monitoração com vídeo pode revelar discrepância entre a incapacidade relatada e o verdadeiro estado clínico do paciente. O tratamento é o do distúrbio psiquiátrico subjacente.

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS

Neste grupo de distúrbios, a distonia e as discinesias ocorrem episodicamente, frequentemente com uma base familiar. Os distúrbios familiares são classificados pelo fato de serem induzidos pelo movimento, como discutido adiante. As discinesias paroxísticas também podem ocorrer em pacientes com patologia do lobo frontal ou dos núcleos da base, esclerose múltipla, paralisia cerebral, disfunção tireoide ou hipoparatireoidismo idiopático; RM, EEG e exames laboratoriais podem, então, ser necessários para esclarecer a natureza do distúrbio subjacente. O tratamento é o da doença subjacente.

COREOATETOSE DISTÔNICA PAROXÍSTICA (DISCINESIA NÃO CINESIGÊNICA)

Distonia, coreia e atetose que podem ter duração de alguns minutos a várias horas caracterizam este

distúrbio, que apresenta uma hereditariedade autossômica dominante, com penetrância incompleta. Pacientes afetados podem abrigar mutações no gene regulador da miofibrilogênese 1 (*MR1*, de *myofibrillogenesis regulator 1*). Os ataques podem ocorrer várias vezes ao dia e são precipitados por cafeína, fadiga, álcool, fome e estresse emocional, mas não pelo movimento. O início pode ocorrer na infância ou no começo da idade adulta. Entre os episódios, o exame é normal.

COREOATETOSE CINESIGÊNICA PAROXÍSTICA

Este distúrbio ocorre em uma base esporádica ou com uma hereditariedade autossômica dominante. O gene foi mapeado para o cromossomo 16. Pode haver história de convulsões na infância. Os ataques começam na primeira ou na segunda década de vida, duram segundos a minutos, e são precipitados por movimento súbito. Esses ataques frequentemente respondem à medicação anticonvulsivante.

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS INDUZIDAS PELO EXERCÍCIO

Neste distúrbio raro, que pode ser esporádico ou familiar, a distonia é provocada pelo exercício (em oposição ao início do movimento) e afeta o membro exercitado. O início do quadro costuma ocorrer antes dos 30 anos; os ataques duram vários minutos a horas e respondem pouco à medicação. O distúrbio foi relacionado a mutações no transportador de soluto da família 2 (facilitador do transporte de glicose), gene do membro 1 (*SLC2A1*).

DOENÇA DE WILSON

PATOGÊNESE

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo do cobre que produz uma disfunção neurológica e hepática. O gene afetado (*ATP7B*) codifica para o β polipeptídeo da ATPase transportadora de cobre. Embora a natureza precisa da anormalidade bioquímica na doença de Wilson seja desconhecida, sua patogênese parece envolver a redução da ligação do cobre à proteína transportadora **ceruloplasmina**. Como resultado, grandes quantidades de cobre não ligado entram na circulação e, subsequentemente, são depositadas nos tecidos, incluindo o cérebro, o fígado, o rim e a córnea. Estudos da função mitocondrial e da atividade da aconitase sugerem que a formação de radicais livres e a lesão oxidativa, talvez pelo acúmulo mitocondrial de cobre, sejam importantes na patogênese da doença.

ACHADOS CLÍNICOS

Modo de apresentação

A doença de Wilson em geral se apresenta na infância ou na idade adulta jovem. A média da idade de início é cerca de 11 anos para pacientes com disfunção hepática e 19 anos para aqueles com manifestações neurológicas iniciais, mas a doença pode começar bem mais tarde, por volta da sexta década de vida.

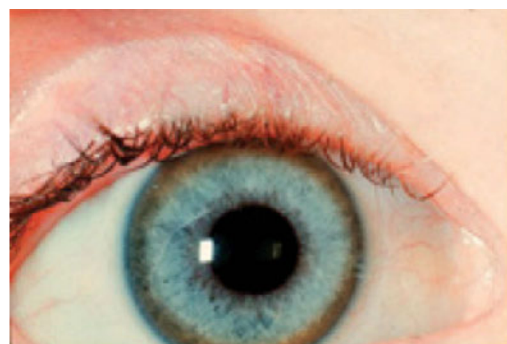
Manifestações hepáticas e neurológicas são igualmente comuns, e a maioria dos pacientes, quando não tratados, eventualmente desenvolvem os dois tipos de comprometimento. Apresentações raras incluem doença articular, febre, anemia hemolítica e distúrbios comportamentais.

Achados não neurológicos

Anormalidades oculares e hepáticas são as manifestações mais proeminentes da doença de Wilson. Os achados oculares mais comuns são os **anéis de Kayser-Fleischer** (**Figura 11-8**): anéis corneanos marrons bilaterais que resultam da deposição de cobre na membrana Descemet. Os anéis estão presentes em quase todos os pacientes com envolvimento neurológico, mas podem ser detectáveis somente por meio de exame com lâmpada de fenda. O envolvimento hepático leva à cirrose crônica, que pode ser complicada por esplenomegalia, varizes esofágicas com hematêmese, ou insuficiência hepática aguda. A esplenomegalia pode causar anemia hemolítica e trombocitopenia.

Achados neurológicos

Na doença de Wilson, os achados neurológicos refletem o envolvimento desproporcional do núcleo



▲ **Figura 11-8** Anel de Kayser-Fleischer na doença de Wilson. Este anel corneano é marrom e está localizado na borda externa da íris cinza-azulada. A cor marrom fica mais escura à medida que se aproxima da margem externa (limbo) da córnea. (Usatine R, Smith MA, Mayeux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J, eds. *The Color Atlas of Family Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.)

caudado, do putame, do córtex cerebral e do cerebelo. Os sinais incluem tremor residual ou postural, movimentos coreiformes dos membros, caretas, rigidez, hipocinesia, distaria, disfagia, posturas anormais (fletidas) e ataxia. Convulsões também podem ocorrer. Distúrbios patológicos da doença de Wilson incluem demência, caracterizada por lentidão mental, dificuldade de concentração e comprometimento da memória; distúrbios do afeto, do comportamento ou da personalidade e, raramente, psicose com alucinações. Existe uma tendência a um quadro distônico ou parkinsoniano, com hiper-reflexia e respostas extensoras plantares, que predominam quando o início da doença ocorre antes dos 20 anos – e em pacientes mais velhos existe um tremor extremo, coreia ou balismo. Os sintomas podem progredir rapidamente, em especial em pacientes mais jovens, mas costumam se desenvolver de modo mais gradual, com períodos de remissão e exacerbação.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

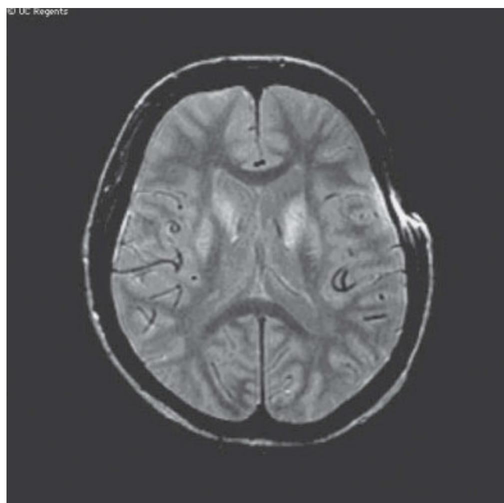
Quando a doença de Wilson se apresenta como um distúrbio neurológico, outras condições que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial incluem esclerose múltipla e doença de Huntington de início juvenil.

INVESTIGAÇÕES

A investigação pode revelar exames sanguíneos de função hepática anormais, além de aminoacidúria como resultado da lesão tubular renal. Os níveis **séricos** de **cobre** e **ceruloplasmina** (uma α_2-globulina à qual 90% do cobre circulante estão ligados) são baixos, e a **excreção urinária de cobre** de 24 horas geralmente está aumentada. A biópsia hepática mostra grande excesso de cobre; em geral também pode revelar cirrose hepática. Nenhum exame laboratorial isolado é confiável do ponto de vista diagnóstico. A TC cerebral ou a RM (**Figura 11-9**) podem mostrar atrofia corticocerebral e anormalidades nos núcleos da base. As anormalidades da RM incluem o sinal de "face do panda gigante" no mesencéfalo e, algumas vezes, "face do panda em miniatura" no tegumento pontino.

TRATAMENTO

O meio ideal de remoção do cobre a partir do cérebro e de outros órgãos ainda é discutido. A maioria dos médicos usa a **penicilamina**, um agente quelante do cobre, que promove a retirada do cobre dos locais em que há deposição tecidual, embora tenham sido descritos casos de agravamento induzidos pela penicilamina. O tratamento deve iniciar o mais precocemente possível e costuma utilizar cerca de 1,5 g/dia de penicilamina por via oral, administrada em doses



▲ **Figura 11-9** RM de uma mulher de 31 anos com doença de Wilson. Evidencia-se hiperintensidade em T2 envolvendo os núcleos da base e o tálamo bilateralmente. Outras imagens mostram hiperintensidade em T2 do mesencéfalo e da ponte, encurtamento em T1 envolvendo os núcleos da base bilateralmente, e atrofia cerebral difusa. (Imagem cortesia de A. Gean.)

divididas, 1 a 2 horas antes das refeições, para maximizar a absorção. A resposta ao tratamento pode levar vários meses e pode ser monitorada por exames seriados com lâmpada de fenda e bioquímica sanguínea. Os efeitos colaterais da penicilamina incluem náuseas, síndrome nefrótica, miastenia grave, artropatia, pênfigo, diversas discrasias sanguíneas e uma síndrome semelhante ao lúpus.

O **cloridrato de trientina**, outro agente quelante, pode ser administrado em uma dose diária de 1 a 1,5 g (dividido em 2 ou 3 doses) e apresenta menos probabilidade que a penicilamina de causar reações a fármacos ou deterioração neurológica. O tratamento com **tetratiomolibdato** pode ser mais eficaz na preservação da função neurológica, mas ainda não está disponível comercialmente.

A **restrição dietética de cobre** (inferior a 2 mg ao dia) é importante, mas é insuficiente como tratamento único. A administração de **acetato de zinco** (150 mg/dia por via oral em doses divididas) pode reduzir a absorção de cobre.

O tratamento deve continuar por toda a vida do paciente. Na maioria dos casos tratados precocemente, pode haver uma recuperação completa ou quase completa. O transplante hepático pode ser necessário nos casos com insuficiência hepática fulminante.

Irmãos de pacientes afetados devem ser rastreados para doença de Wilson pré-sintomática por exames neurológicos e exame com lâmpada de fenda, além da determinação dos níveis séricos de cerulo-

plasmina. Se não forem encontradas anormalidades, devem ser determinados o nível séricos e a excreção urinária de cobre; se necessário, deve ser feita uma biópsia hepática. A análise da mutação permite o rastreamento dos membros familiares quando o caso índice apresenta uma mutação conhecida. Se estas investigações revelarem uma doença de Wilson pré-clínica, o tratamento deve ser instituído como descrito anteriormente para a doença sintomática.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO INDUZIDOS POR FÁRMACOS

PARKINSONISMO

O parkinsonismo frequentemente complica o tratamento com agentes de depleção da dopamina, como a reserpina, ou antagonistas do receptor da dopamina, como as fenotiazinas ou as butirofenonas. No caso de fármacos antipsicóticos, o risco de complicações é maior quando são usados agentes que são potentes antagonistas de receptores D_2 com pouco efeito anticolinérgico, como piperazina, fenotiazinas, butirofenonas e tioxantenas (**Tabela 11-8**). Além disso, mulheres e pacientes mais idosos parecem ter um risco um pouco aumentado. O tremor é relativamente incomum. A hipocinesia tende a ser simétrica, sendo a característica neurológica mais evidente. Estes pontos, juntamente com a história de ingestão de fármacos, muitas vezes apontam para a natureza iatrogênica da doença. Os sinais geralmente se desenvolvem em três meses após o início do uso do fármaco causador e desaparecem semanas ou meses após sua suspensão.

Dependendo da gravidade dos sintomas e da necessidade de manter o tratamento com fármacos antipsicóticos, existem várias estratégias para o tratamento do parkinsonismo induzido por fármacos. Essas estratégias incluem a redução lenta e a eventual suspensão do fármaco antipsicótico, substituindo-o por um agente antipsicótico com menor probabilidade de causar reações extrapiramidais (Tabela 11-8), ou adicionando um fármaco antipsicótico como tri-hexifenidil ou benztropina (**Figura 11-10**). A levodopa não apresenta utilidade quando os fármacos neurolépticos são mantidos; pode ser útil suspender esses fármacos, mas isso pode agravar o distúrbio psicótico para o qual foram originalmente prescritos.

Tabela 11-8 Efeitos colaterais extrapiramidais induzidos por fármacos antipsicóticos

Fármaco		Risco relativo SEP[1]
Antipsicóticos de primeira geração (típicos)		
Flufenazina	Prolixin	Alto
Haloperidol	Haldol	Alto
Perfenazina	Trilafon	Alto
Tiotixena	Navane	Alto
Trifluoperazina	Stelazina	Alto
Clorpromazina	Torazina	Intermediário
Tioridazina	Melaril	Intermediário
Antipsicóticos de segunda e terceira geração (atípicos)		
Risperidona	Risperdal	Intermediário
Aripiprazol	Abilify	Baixo
Clozapina	Clorazil	Baixo
Olanzapina	Zyprexa	Baixo
Quetiapina	Seroquel	Baixo
Ziprasidona	Geodon	Baixo

[1] SEP, sintomas extrapiramidais (distonia, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardia).
N. de R.T.: Nomes comerciais e formulações podem não corresponder às do mercado brasileiro.

DISTONIA AGUDA OU DISCINESIA

Distonia aguda ou discinesia (como o blefaroespasmo, o torcicolo ou as caretas faciais) são complicações ocasionais do tratamento com antagonista do receptor da dopamina e costumam ocorrer dentro de uma semana após a introdução de tais medicamentos, aparecendo em 48 horas. Homens e pacientes mais jovens são mais suscetíveis a essa complicação. A base fisiológica do distúrbio não está clara, mas o tratamento intravenoso com um fármaco anticolinérgico (p. ex., benztropina, 2 mg, ou difenidramina, 50 mg) em geral melhora o quadro.

ACATISIA

Acatisia é um estado de inquietação motora, caracterizado por incapacidade de permanecer sentado ou permanecer em repouso, o que é aliviado pelo movimento. É um distúrbio do movimento bastante comum, induzido pelo tratamento crônico com fármacos antipsicóticos, e ocorre mais frequentemente em mulheres que em homens. Pode ser observado como um fenômeno tardio após a suspensão de neurolépticos. A acatisia é tratada da mesma maneira que o parkinsonismo induzido por fármacos.

DISCINESIA TARDIA

A discinesia tardia pode se desenvolver após um tratamento em longo prazo com fármacos antipsicóticos antagonistas do receptor da dopamina ou com metoclopramida. Costuma ser observada em pacientes psiquiátricos cronicamente institucionalizados, e o risco de desenvolvimento de uma discinesia tardia parece aumentar com a idade.

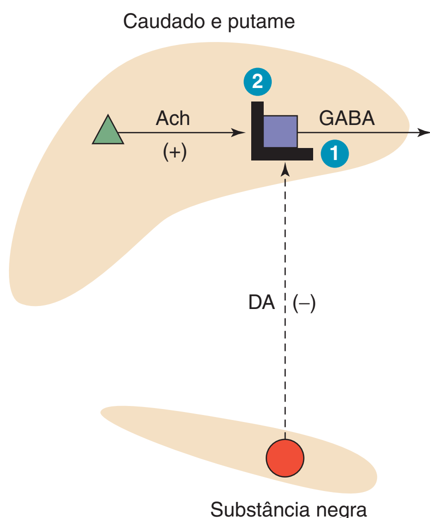


Figura 11-10 Mecanismos e tratamento do parkinsonismo induzido por fármacos. Os sintomas resultam de bloqueio farmacológico dos receptores da dopamina por fármacos antipsicóticos (**1**), que imita a degeneração dos neurônios estriatais de dopamina (DA), observados no parkinsonismo idiopático (*linha pontilhada*). Os sintomas podem ser aliviados pela administração de fármacos anticolinérgicos muscarínicos (**2**) ou pela substituição de um fármaco antipsicótico com propriedades anticolinérgicas. Essas medidas restauram o equilíbrio normal entre as transmissões dopaminérgica e colinérgica (ACh) no estriado.

Patogênese

O modo como o tratamento crônico com um fármaco leva a um distúrbio de movimento ainda é desconhecido. Foi proposta uma hipersensibilidade dos receptores estriatais da dopamina induzida por fármacos, mas é pouco provável que essa condição seja a responsável por vários motivos. A hipersensibilidade sempre acompanha o tratamento crônico com fármacos antipsicóticos, enquanto a discinesia tardia não. A hipersensibilidade pode ocorrer no início do tratamento, enquanto a discinesia tardia não se desenvolve antes de pelo menos três meses de tratamento. Além disso, a hipersensibilidade sempre é reversível quando os fármacos são suspensos; a discinesia tardia não é reversível. As características clínicas da discinesia tardia, particularmente sua natureza persistente, são mais sugestivas de uma anormalidade degenerativa subjacente. Tal anormalidade pode envolver neurônios GABA, pois GABA e sua enzima sintetizadora, a ácido glutâmico-descarboxilase, são exauridos nos núcleos da base após o tratamento crônico de animais com fármacos antipsicóticos, e os níveis de GABA no LCS estão reduzidos em pacientes com discinesia tardia.

Patologia

Não foram encontradas características patológicas consistentes no cérebro de pacientes com discinesia tardia, embora atrofia da oliva inferior, degeneração da substância negra e edema dos grandes neurônios no núcleo caudado tenham sido descritos em alguns casos.

Achados clínicos

O distúrbio clínico se caracteriza por movimentos coreoatetoides anormais, que costumam ser especialmente evidentes na face e na boca de adultos, com tendência a serem mais evidentes nas pernas em crianças. O início da discinesia geralmente ocorre meses ou anos após o início do tratamento com o agente responsável. Pode ser impossível distinguir a discinesia tardia de distúrbios como doença de Huntington ou distonia de torção idiopática, até que se obtenha uma história de exposição ao fármaco.

Prevenção

A discinesia tardia é mais fácil de prevenir do que curar. Os fármacos antipsicóticos devem ser prescritos somente em casos com indicação clara, e seu uso em longo prazo deve ser monitorado, com "folgas" periódicas do fármaco, para determinar se ainda existe necessidade do tratamento. As folgas do fármaco também ajudam a desmascarar discinesias incipientes que, curiosamente, tendem a piorar quando o fármaco é suspenso. A medicação antipsicótica deve ser retirada gradualmente, se possível, quando a discinesia aparece durante um feriado do fármaco, pois isso pode permitir que ocorra uma remissão.

Tratamento

O tratamento do distúrbio estabelecido geralmente é insatisfatório, embora o distúrbio possa se resolver de modo espontâneo, em especial em crianças ou adultos jovens. Agentes antidopaminérgicos, como haloperidol ou fenotiazinas, suprimem os movimentos anormais, mas seu uso para essa finalidade não é recomendado, pois pode levar a um agravamento do distúrbio subjacente. O tratamento com reserpina, 0,25 mg, gradualmente aumentado para 2 a 4 mg/dia por via oral, ou tetrabenazina, 12,5 mg, aumentados gradualmente até 200 mg/dia por via oral, administrados em doses divididas, pode ser útil. Ambos os fármacos levam à depleção dos neurotransmissores monoamina, incluindo a dopamina.

Foram sugeridas várias abordagens farmacológicas, que podem ajudar em casos individuais; essas abordagens incluem o tratamento com carbamazepina, baclofeno, valproato, lítio, clonazepam e alprazolam. O uso de bloqueadores dos canais de cálcio também tem sido defendido. No entanto, as evidências

sobre os benefícios desses inúmeros fármacos ainda são inconclusivas. Medicamentos anticolinérgicos devem ser evitados, pois podem exacerbar a discinesia.

Alguns pacientes com discinesia grave foram tratados com estimulação cerebral profunda do globo pálido ou dos núcleos subtalâmicos. Em pacientes que necessitam de tratamento continuado para psicose, clozapina, risperidona, olanzapina ou quetiapina devem ser usadas no lugar dos antipsicóticos típicos.

OUTRAS SÍNDROMES TARDIAS

Muitos distúrbios persistentes do movimento podem aparecer durante a evolução de um tratamento com fármaco antipsicótico.

A **distonia tardia** costuma ter uma distribuição segmentar, afetando duas ou mais partes corporais contíguas, como a face e o pescoço ou o braço e o tronco. Ela é menos frequentemente focal; quando isso acontece, a cabeça e o pescoço costumam estar envolvidos, produzindo blefaroespasmo, torcicolo ou distonia oromandibular. A distonia generalizada é menos comum e tende a ocorrer em pacientes mais jovens. O tratamento é o mesmo da discinesia tardia, exceto pelo fato de que os fármacos anticolinérgicos também podem ser úteis; distonias focais podem responder à injeção local com toxina botulínica tipo A.

A **acatisia tardia** (caracterizada por uma sensação de inquietação e necessidade de movimento, com uma incapacidade de permanecer sentado ou parado) também pode ocorrer; ela é tratada da mesma maneira que o parkinsonismo induzido por fármacos.

O **tique tardio**, um distúrbio induzido por fármacos e que lembra a síndrome de Gilles de la Tourette (ver adiante), caracteriza-se por tiques motores multifocais e tiques vocais. Esse distúrbio pode ser tratado da mesma maneira que a síndrome de Gilles de la Tourette, caso os sintomas não desapareçam espontaneamente.

Tremor tardio e **mioclonia tardia** também podem ocorrer.

A **síndrome do coelho** é um distúrbio induzido por neurolépticos, caracterizado pelos movimentos verticais rítmicos da boca, lembrando os movimentos de mastigação do coelho; a língua é poupada. Fármacos anticolinérgicos podem ser úteis em seu tratamento.

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

Esta complicação rara do tratamento com fármacos antipsicóticos (neurolépticos) se manifesta por **rigidez**, **febre**, **estado mental alterado** e **disfunção autonômica**. O haloperidol está mais frequentemente envolvido, mas a síndrome pode complicar o tratamento com qualquer fármaco antipsicótico; não se sabe ao certo se o tratamento concomitante com lítio ou anticolinérgicos aumenta o risco. Os sintomas costumam se desenvolver em 1 a 3 dias, podendo ocorrer em qualquer momento durante a evolução do tratamento.

O diagnóstico diferencial inclui infecção, que deve ser excluída em qualquer paciente febril. A síndrome neuroléptica maligna lembra a hipertermia maligna (Capítulo 9), mas este último distúrbio se desenvolve em minutos a horas, em vez de dias, e está associado com a administração de anestésicos inalatórios ou agentes bloqueadores neuromusculares, e não com antipsicóticos.

O tratamento da síndrome neuroléptica maligna inclui a suspensão de fármacos antipsicóticos, lítio e anticolinérgicos; a redução da temperatura corporal com antipiréticos e esfriamento artificial, e a reidratação. Dantrolene (Capítulo 9) pode ser benéfico, assim como agonistas da dopamina, preparados de levodopa ou amantadina. A taxa de mortalidade é de até 20%.

OUTROS DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO INDUZIDOS POR FÁRMACOS

A levodopa produz uma grande variedade de movimentos anormais como um fenômeno relacionado à dose em pacientes com parkinsonismo. Isso pode ser revertido com a suspensão da medicação ou com a redução da dose do medicamento. A **coreia** também pode se desenvolver em pacientes recebendo uma variedade de outras medicações, incluindo agonistas da dopamina, fármacos anticolinérgicos, buspirona, fenitoína, carbamazepina, anfetaminas, metilfenidato, lítio e contraceptivos orais; essa condição se resolve com a suspensão do fármaco responsável. **Distonia** pode resultar da administração de agonistas da dopamina, lítio, inibidores da recaptação da serotonina, carbamazepina e metoclopramida; **tremor postural** pode resultar da administração de teofilina, cafeína, lítio, hormônio da tireoide, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico e isoproterenol.

SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

A síndrome de Gilles de la Tourette, caracterizada por tiques motores e verbais múltiplos crônicos, costuma ocorrer durante toda a vida, tem causa desconhecida e não está relacionada a classe social, grupo étnico, anormalidades perinatais, traumatismo de parto ou ordem de nascimento. Os sintomas começam antes dos 21 anos, mais frequentemente por volta dos 11 anos, e a evolução é de remissão e recaída. A maior parte dos casos é esporádica, embora ocasionalmente exista uma história familiar, e uma expressão parcial do distúrbio pode ocorrer em irmãos ou filhos de pacientes. A hereditariedade tem sido atribuída a um gene autossômico dominante, com penetrância variável, mas é complexa, e alelos de risco têm sido difíceis

de identificar. A prevalência nos EUA foi estimada em 0,05%. O distúrbio ocorre em todos os grupos raciais, sendo mais comum em homens que em mulheres.

PATOGÊNESE

A patogênese é obscura, mas as vias corticoestriadastalamocorticais parecem estar envolvidas. Foi postulado um excesso dopaminérgico no cérebro de pacientes com a síndrome de Gilles de la Tourette, principalmente em decorrência dos efeitos benéficos que os fármacos bloqueadores da dopamina podem ter sobre os tiques. No entanto, a administração de agonistas do receptor da dopamina não produz a exacerbação dos sintomas, que podem ser antecipados a partir dessa hipótese.

A análise da ligação em uma árvore genealógica de duas gerações levou à identificação de uma mutação rara no gene *HDC* que codifica a histidina-descarboxilase, a enzima limitante na biossíntese da histamina. Tais achados sugerem um papel para a neurotransmissão histaminérgica na patogênese e na modulação da síndrome de Gilles de la Tourette e dos tiques.

Não foi reconhecida uma base estrutural para o distúrbio clínico. Somente alguns casos foram autopsiados, e os achados são conflitantes.

ACHADOS CLÍNICOS

Os sintomas geralmente começam entre os 2 e 21 anos. Os primeiros sinais consistem em tiques motores em 80% dos casos e tiques vocais em 20% dos casos; pode existir um único tique ou tiques múltiplos. Quando o sinal inicial é um tique motor, ele envolve mais comumente a face, com fungadas, piscamento ou fechamento forçado dos olhos. Em geral, nesse estágio é impossível fazer o diagnóstico.

Todos os pacientes desenvolvem, finalmente, vários tiques motores ou tiques vocais involuntários diferentes, os últimos consistindo em grunhidos, latidos, assobios, pigarros ou tosse, e similares. Os tiques verbais algumas vezes tomam a forma de expressões verbais, incluindo **coprolalia** (fala vulgar ou obscena), que ocorre eventualmente em cerca da metade dos pacientes. Também pode existir **ecolalia** (imitação da fala de outra pessoa), **ecopraxia** (imitação dos movimentos de outra pessoa) e **palilalia** (repetição de palavras ou frases). Os tiques variam com o passar do tempo em gravidade, caráter e grupos musculares envolvidos. Em 40 a 50% dos casos, alguns dos tiques envolvem a automutilação com atividades como roer as unhas, puxar o cabelo, cutucar o nariz, morder os lábios ou a língua. **Tiques sensoriais**, que consistem em pressão, cócegas e sensações de calor ou frio, também podem ocorrer. Distúrbios comportamentais, incluindo **distúrbios obsessivos-compulsivos**, **distúrbio de déficit de atenção**, **dificuldades de aprendizado** e **distúrbio do controle de impulsos**, são comuns em pacientes com síndrome de Gilles de la Tourette, mas a relação exata com este distúrbio de tiques é incerta.

O exame em geral não revela outras anormalidades, portanto a história é de suma importância. Gravações de vídeo do paciente em seu ambiente domiciliar podem ser úteis. Existe uma incidência mais alta de indivíduos canhotos ou ambidestros. Em cerca de 50% dos casos, o EEG mostra pequenas anormalidades inespecíficas, sem relevância diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui os diversos distúrbios do movimento que podem se apresentar na infância. Outros distúrbios caracterizados por tiques (ver discussão anterior) são distinguidos pela resolução dos tiques na idade adulta jovem, pelo número restrito de tiques ou pelo contexto no qual os tiques ocorrem. Os exames laboratoriais em geral são normais, mas o exame de um esfregaço de sangue fresco em busca de acantócitos, os testes funcionais da função tireóidea e a determinação do nível sérico de cobre e ceruloplasmina devem ser considerados para excluir outras causas. Exames de imagem costumam ser desnecessários, a não ser que existam outras anormalidades ao exame neurológico, além dos tiques.

A **doença de Wilson** pode simular uma síndrome de Gilles de la Tourette; ela deve ser excluída, pois responde muito bem ao tratamento medicamentoso. Além de um distúrbio do movimento, a doença de Wilson produz envolvimento hepático, anéis corneanos de Kayser-Fleischer e anormalidades dos níveis séricos de cobre e ceruloplasmina, que estão ausentes na síndrome de Gilles de la Tourette.

A **coreia de Sydenham** pode ser difícil de reconhecer quando não existe história recente de febre reumática ou poliartrite, e quando não existe evidência de envolvimento cardíaco, mas esse distúrbio é autolimitado, em geral desaparecendo em 3 a 6 meses.

A **síndrome do balanceio da cabeça**, que pode ser difícil de distinguir da síndrome de Gilles de la Tourette, se caracteriza por um balanceio rítmico e rápido da cabeça em crianças com hidrocefalia aguda.

COMPLICAÇÕES

A síndrome de Gilles de la Tourette frequentemente não é reconhecida durante anos, e os tiques são atribuídos a doença psiquiátrica ou comportamento para chamar a atenção, ou interpretados erroneamente como outras formas de movimento anormal. Essa síndrome também pode ser interpretada erroneamente como um distúrbio clínico geral, assim como as fungadas e os pigarros podem ser atribuídos a alergias.

Na verdade, em muitos casos, o diagnóstico correto é feito pela família, e não pelo médico. Por esse motivo, os pacientes muitas vezes são submetidos a tratamento de alto custo e desnecessário antes que a natureza do distúrbio seja conhecida. Distúrbios psiquiátricos, algumas vezes culminando em suicídio, podem ocorrer em decorrência do embaraço estético e social produzido pelos tiques. O tratamento medicamentoso pode levar a diversos efeitos colaterais, como discutido adiante.

TRATAMENTO

O tratamento é sintomático e, quando eficaz, deve ser continuado indefinidamente. A educação do paciente, dos membros familiares e de professores é importante. Períodos de descanso extra na escola e tempo adicional para um exame são úteis. Um tratamento cognitivo comportamental ou outras formas de intervenção comportamental podem ser úteis.

A **clonidina**, um agonista do receptor α_2-adrenérgico, foi relatada como capaz de melhorar os tiques motores ou vocais em cerca de 50% das crianças tratadas. Ela pode atuar por meio da redução da atividade nos neurônios noradrenérgicos, originada no *locus ceruleus*. O fármaco é iniciado com uma dose de 2 a 3 μg/kg/dia, aumentados após duas semanas para 4 μg/kg/dia e, se necessário, para 5 μg/kg/dia, até uma dose diária máxima de 0,3 a 0,4 mg em doses divididas. O fármaco pode causar uma queda inicial transitória na pressão arterial. O efeito colateral mais frequente é a sedação. Outras reações adversas incluem salivação reduzida ou sialorreia, além de diarreia. A **guanfacina** também pode ser usada, iniciando com 0,5 mg ao deitar e aumentada até um máximo de 2 mg duas vezes ao dia. Estes agonistas α-adrenérgicos têm menos efeitos colaterais problemáticos que os antipsicóticos típicos, que são os únicos tratamentos para esse distúrbio aprovados pela US Food and Drug Administration. Existem relatos de que o topiramato ou a tetrabenazina também possam ser úteis.

Antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona e aripiprazol, algumas vezes são benéficos e podem ser preferidos em vez dos agentes típicos. Quando um antipsicótico típico é necessário, o haloperidol geralmente é o fármaco de escolha. Ele é iniciado com uma dose diária baixa (0,25 mg), que é gradualmente aumentada em 0,25 mg a cada 4 ou 5 dias, até que seu benefício máximo tenha sido atingido ou até que os efeitos colaterais limitem incrementos posteriores. Uma dose diária de 2 a 8 mg costuma ser ideal, mas algumas vezes doses mais altas podem ser necessárias. Os efeitos colaterais incluem movimentos extrapiramidais, sedação, boca seca, visão borrada e distúrbios gastrintestinais. Pimozida, outro antagonista de receptor dopaminérgico, pode ser útil em pacientes não responsivos ou que não toleram o haloperidol. O tratamento é iniciado com 1 mg/dia, e a dose é aumentada em 1 mg a cada cinco dias; a maioria dos pacientes necessita de 7 a 16 mg/dia.

As fenotiazinas, como a flufenazina, algumas vezes são úteis para o tratamento dos tiques, assim como, ocasionalmente, os agonistas da dopamina.

A injeção de **toxina botulínica A** no local dos tiques mais problemáticos pode ser conveniente.

O tratamento de qualquer distúrbio com déficit de atenção associado pode incluir o uso de um adesivo de clonidina, guanfacina, metilfenidato, dextroanfetamina, desipramina ou atomoxetina, enquanto um distúrbio obsessivo-compulsivo requer inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou clomipramina.

Os pacientes ocasionalmente respondem de modo favorável ao clonazepam ou à carbamazepina, mas diazepam, barbitúricos, fenitoína e agonistas colinérgicos (p. ex., deanol) geralmente não são úteis.

Os tratamentos neurocirúrgicos, por exemplo, por leucotomia pré-frontal, cingulotomia anterior ou talamotomia, não têm sido úteis, mas a estimulação cerebral profunda bilateral de vários locais-alvo foi relatada como interessante em casos intratáveis de outras maneiras.

DEGENERAÇÃO HEPATOCEREBRAL ADQUIRIDA

A degeneração hepatocerebral adquirida produz um distúrbio neurológico associado com sinais extrapiramidais, cerebelares e piramidais, assim como demência. Os sinais extrapiramidais incluem rigidez, tremor de repouso, coreia, atetose e distonia. Essa condição é discutida no Capítulo 5.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

A síndrome das pernas inquietas é caracterizada por um desconforto desagradável e rasteiro, percebido como se estivesse sendo originado em regiões profundas das pernas e, ocasionalmente, nos braços. Tais sintomas tendem a ocorrer quando os pacientes estão relaxados, em especial quando deitados ou sentados, e levam a uma necessidade de movimento. Esses sintomas muitas vezes são particularmente problemáticos à noite e podem atrasar o adormecer. Pode ocorrer um distúrbio do sono associado com movimentos periódicos durante o sono, que podem ser documentados por um registro polissonográfico. A causa é desconhecida, embora a doença possa ter uma predisposição genética; vários *loci* genéticos foram associados com essa síndrome. O distúrbio parece ser especialmente comum entre mulheres grávidas, e não é incomum entre pacientes urêmicos ou diabéticos com neuropatia. A maioria dos pacientes, no entanto, não apresenta uma causa predisponente óbvia.

Os sintomas algumas vezes se resolvem após a correção da anemia ferropriva coexistente, podendo responder a tratamentos com fármacos como agonistas da dopamina, levodopa, gabapentina, pregabalina ou opioides. Algumas vezes, as benzodiazepínicos podem ser úteis.

A terapia dopaminérgica é o tratamento de escolha. Levodopa-carbidopa (100/25 ou 200/50), administrada cerca de uma hora antes de deitar, é útil; um agonista da dopamina é preferido por alguns, podendo ser usado no lugar da levodopa-carbidopa, se ocorrer um **aumento** dos sintomas. O termo *aumento* refere-se ao início precoce dos sintomas ou aumento da intensidade deles. Uma latência reduzida do início dos sintomas quando em repouso e uma resposta rápida à medicação. Esse aumento parece ocorrer especialmente em relação ao tratamento com levodopa, levando ao uso inicial de um agonista da dopamina em vez da levodopa, quando há necessidade de um tratamento dopaminérgico. Quando ocorre um aumento, a dose diária de levodopa deve ser reduzida ou dividida; alternativamente, em especial quando são tomadas doses mais altas, um agonista da dopamina deve ser substituído (pramipexol, 0,125 a 0,75 mg, ou ropinirol, 0,25 a 4 mg, uma vez ao dia). Quando o aumento ocorre em pacientes que tomam um agonista, a dose diária deve ser reduzida ou dividida, ou o paciente deve receber outras medicações.

Quando são necessários opioides, são preferidos aqueles com meia-vida longa ou potencial aditivo baixo. A oxicodona costuma ser eficaz; a dose varia com o paciente. A gabapentina pode ser usada no lugar dos opioides, sendo administrada uma ou duas vezes ao dia, normalmente à noite e antes de dormir. Inicia-se com 300 mg ao dia, e a dose então é ajustada dependendo da resposta e da tolerância (até cerca de 1.800 mg ao dia). Estudos clínicos sugerem que a pregabalina, 150 a 300 mg ao dia, tomada em doses divididas, também seja eficaz.

REFERÊNCIAS

Gerais

Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:29-37.

Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol.* 2010;9:1128-1138.

Barton B, Zauber SE, Goetz CG. Movement disorders caused by medical disease. *Semin Neurol.* 2009;29:97-110.

Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4:895-903.

Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of movement disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1228:93-108.

Bordelon YM, Smith M. Movement disorders in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27:467-475.

Christine CW, Aminoff MJ. Movement disorders associated with general medical diseases. In: Aminoff MJ, ed. *Neurology and General Medicine*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:1095-1121.

Dijk JM, Tijssen MA. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *Lancet Neurol.* 2010;9:1028-1036.

Feigin A, Eidelberg D. Gene transfer therapy for neurodegenerative disorders. *Mov Disord*. 2007;22:1223-1228.

Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of -tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22:193-197.

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18:467-486.

Mochizuki H. Gene therapy for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:957-960.

Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC. Movement disorders and AIDS. *Neurology*. 1987;37:37-41.

Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:346-353.

Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:229-257.

Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2005;28:191-208.

Schrag A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:399-404.

van Rooijen DE, Geraedts EJ, Marinus J, Jankovic J, van Hilten JJ. Peripheral trauma and movement disorders: a systematic review of reported cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:892-898.

Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007;68:92-98.

Walterfang M, Evans A, Looi JC, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;35:1275-1283.

Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders*. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

Tremor essencial familiar ou benigno

Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:666-678.

Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain*. 2007;130:1456-1464.

Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol.* 2011;10:148-161.

Elble RJ. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:624-635.

Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25:1550-1559.

Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:447-452.
Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol.* 2010; 9:613-622.
Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med*. 2003;115:134-142.
Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs*. 2010;70:2215-2228.
Sethi KD. Tremor. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:481-485.
Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77:1752-1755.
Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:401-418.

Parkinsonismo

Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology*. 2003;60:381-389.
Ahlskog JE. Parkinson's disease: is the initial treatment established? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:289-295.
Allain H, Bentué-Ferrer D, Akwa Y. Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2008;84:25-39.
Aminoff MJ. Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:562-564.
Antonini A, Barone P, Ceravolo R, Fabbrini G, Tinazzi M, Abbruzzese G. Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010;24:829-841.
Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007;21:1039-1055.
Boeve BF. Parkinson-related dementias. *Neurol Clin*. 2007;25:761-781.
Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1457-1463.
Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:2077-2091.
Foroud T, Uniacke SK, Liu L, et al. Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology*. 2003;60:796-801.
Forsayeth J, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Gene therapy for Parkinson's disease: where are we now and where are we going? *Expert Rev Neurother*. 2010;10:1839-1845.
Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;344:710-719.
Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(suppl 17):S343-S350.
Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003;2:669-676.
Gottwald MD, Aminoff MJ. Therapies for dopaminergic--induced dyskinesias in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2011;69:919-927.
Hallett M, Litvan I. Evaluation of surgery for Parkinson's disease: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The task force on surgery for Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;53:1910-1921.
Haq IU, Lewitt PA, Fernandez HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2799-2809.
Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa--associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007;21:677-692.
Kenney C, Fernandez HH, Okun MS. Role of deep brain stimulation targeted to the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:585-589.
Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord*. 2011,26:775-783.
Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373: 2055-2066.
Lester DB, Rogers TD, Blaha CD. Acetylcholine–dopamine -interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:137-162.
LeWitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2468-2476.
Lopez G, Sidransky E. Autosomal recessive mutations in the development of Parkinson's disease. *Biomark Med*. 2010;4:713-721.
Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1268-1278.
Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: -treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-995.
Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:664-672.
Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. 2010;67:798-801.
Schapira AH. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:1083-1088.
Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361: 1651-1661.
Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann NY Acad Sci*. 2000;920:16-27.
Stepens A, Loqina I, Liquts V, et al. A parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. *N Engl J Med*. 2008;358:1009-1017.
Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68:18-27.

Stoessl AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2011;8:72-81.
Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:976-982.
Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:75-86.
Volkmann J. Update on surgery for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:465-469.
Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:1089-1096.
Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3:93-103.
Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*. 2003;110:151-169.
Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74:924-931.

Paralisia supranuclear progressiva

Esper CD, Weiner WJ, Factor SA. Progressive supranuclear palsy. *Rev Neurol Dis*. 2007;4:209-216.
Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2007;130:1552-1565.
Josephs KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord*. 2003;18:1018-1026.
Lubarsky M, Juncos JL. Progressive supranuclear palsy: a current review. *Neurologist*. 2008;14:79-88.
Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2004;19:181-189.
Pearce JM. Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): a short historical review. *Neurologist*. 2007;13:302-304.
Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133:1578-1590.
Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009;8:270-279.
Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2007;22:2235-2241.

Degeneração corticobasal

Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54(suppl 5):S15-S19.
Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord*. 2003;18:1224-1232.
Koyama M, Yaqishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology*. 2007;49:905-912.
Lang AE. Corticobasal degeneration: selected developments. *Mov Disord*. 2003;18(suppl 6):S51-S56.
Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010;133:2045-2057.
Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007;68:1274-1283.
Piboolnurak P, Waaters CH. Corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:161-168.
Sha S, Hou C, Viskontas IV, Miller BL. Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:658-665.
Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(suppl 3):S336-S340.

Doença com corpúsculos de Lewy

Burn DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:572-579.
Ferman TJ, Boeve BF. Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin*. 2007;25:741-760.
Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:307-315.
Kovari E, Horvath J, Bouras C. Neuropathology of Lewy body disorders. *Brain Res Bull*. 2009;80:203-210.
Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48:376-380.
McKeith IG. Clinical Lewy body syndromes. *Ann NY Acad Sci*. 2000;920:1-8.
Sonnen JA, Postupna N, Larson EB, et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathol*. 2010;20:654-659.
Tarawneh R, Galvin JE. Distinguishing Lewy body dementias from Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1499-1516.
Weisman D, McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol*. 2007;27:42-47.
Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005;34:561-566.

Doença de Huntington e coreias hereditárias

Alberch J, Pérez-Navarro E, Canals JM. Neurotrophic factors in Huntington's disease. *Prog Brain Res*. 2004;146:195-229.
Bachoud-Levi AC, Rémy P, Nguyen JP, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet*. 2000;356:1975-1979.

Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S, et al. Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain*. 1997;120:1553-1567.
Beal MF, Hantraye P. Novel therapies in the search for a cure for Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3-4.
Frank S, Jankovic J. Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. *Drugs*. 2010;70:561-571.
Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*. 2003;61: 1702-1706.
Hogarth P. Huntington's disease: a decade beyond gene discovery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:279-284.
Kleiner-Fisman G, Lang AE. Benign hereditary chorea revi-sited: a journey to understanding. *Mov Disord*. 2007;22:2297-2305.
MacDonald ME, Gines S, Gusella JF, Wheeler VC. Huntington's disease. *Neuromolecular Med*. 2003;4:7-20.
Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: clinical characteristics, pathogenesis and therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43:97-116.
Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:40.
Rosenblatt A, Abbott MH, Gourley LM, et al. Predictors of neuropathological severity in 100 patients with Huntington's disease. *Ann Neurol*. 2003;54:488-493.
Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10:83-98.
Sturrock A, Leavitt BR. The clinical and genetic features of Huntington disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23:243-259.
Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007;369:218-228.
Weir DW, Sturrock A, Leavitt BR. Development of biomarkers for Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:573-590.
Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. *Physiol Rev*. 2010;90:905-981.

Coreia de Sydenham

Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10:11-19.
Cardoso F. Sydenham's chorea. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:221-229.

Distonia de torção focal e idiopática

Asmus F, Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia. *Adv Neurol*. 2004;94:113-119.
Bhidayasiri R. Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist*. 2006;12:74-85.
Bhidayasiri R, Tarsy D. Treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:863-886.
Bressman S. Genetics of dystonia. *J Neural Transm Suppl*. 2006;70:489-495.
Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet*. 2000;355:2220-2221.
Defazio G, Brancati F, Valente EM, et al. Familial blepharospasm is inherited as an autosomal dominant trait and relates to a novel unassigned gene. *Mov Disord*. 2003;18:207-212.
Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006;5:780-790.
Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl*. 2006;70:485-488.
Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006;5:864-872.
Jarman PR, Wood NW. Genetics of movement disorders and ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:22-26.
Kramer PL, Mineta M, Klein C, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol*. 1999;46:176-182.
Kupsch, A Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355:1978-1990.
Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Evidence for DYT7 being a common cause of cervical dystonia (torticollis) in central Europe. *Am J Med Genet*. 1997;74:529-532.
Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain*. 2009;132: 2005-2025.
Nemeth AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain*. 2002;125:695-721.
Ozelius LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia. *Neurobiol Dis*. 2011;42:127-135.
Pittock SJ, Joyce C, O'Keane V, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: a clinical and genetic analysis of a new kindred. *Neurology*. 2000;55:991-995.
Schmidt A, Klein C. The role of genes in causing dystonia. *Eur J Neurol*. 2010;17(suppl 1):65-70.
Sibbing D, Asmus F, König IR, et al. Candidate gene studies in focal dystonia. *Neurology*. 2003;61:1097-1101.
Skidmore F, Reich SG. Tardive Dystonia. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7:231-236.
Standaert DG. Update on the pathology of dystonia. *Neurobiol Dis*. 2011;42:148-151.
Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355:818-829.

Discinesias paroxísticas

Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*. 2004; 63:2280.
Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology*. 2007;68:1782-1789.
Ghezzi D. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutation of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum Molec Genet*. 2009;18:1058-1064.
Strzelczyk A, Bürk K, Oertel WH. Treatment of paroxysmal-dyskinesias. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:63-72.

Doença de Wilson

Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Kluin KJ, Fink JK, Brunberg JA. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol*. 1996;53:1017-1025.

El-Youssef M. Wilson's disease. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1126-1136.
Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000;46:415-419.
Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:531-539.
Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology*. 2003;61:969.
Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:173-187.
Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45:263-290.
Murray KF, Lam D, Kowdley KV. Current and future therapy in haemochromatosis and Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2239-2251.
Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47:2089-2111.
Schilsky ML. Wilson disease: current status and the future. *Biochimie*. 2009;91:1278-1281.

Distúrbios do movimento induzidos por fármacos

Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist*. 2003;9:16-27.
Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor–induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998;32:692-698.
Gratz SS, Simpson GM. Neuroleptic malignant syndrome. *CNS Drugs*. 1994;2:429-439.
Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18:197-214.
Jimenez-Jimenez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2004;18:93-104.
Kanovsky P, Streitová H, Bares M, Hortová H. Treatment of facial and orolinguomandibular tardive dystonia by botulinum toxin A: evidence of a long-lasting effect. *Mov Disord*. 1999;14:886-888.
Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry*. 2002;17:129-138.
Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs*. 2004;18:213-220.
Soares-Weiser KV, Joy C. Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD000208.
Soares-Weiser K, Rathbone J. Calcium-channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000206.
Soares KVS, McGrath JJ. The treatment of tardive dyskinesia—a systemic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 1999; 39:1-16.
Welter ML, Grabli D, Vidailhet M. Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:420-425.
Zesiewicz TA. Drug-induced hyperkinetic movement disorders by nonneuroleptic agents. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:347-363.

Tiques e síndrome de Gilles de la Tourette

Berardelli A, Currà A, Fabbrini G, Gilio F, Manfredi M. Pathophysiology of tics and Tourette syndrome. *J Neurol*. 2003;250:781-787.
Bestha DP, Jeevarakshagan S, Madaan V. Management of tics and Tourette's disorder: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1813-1822.
Bloch M, State M, Pittenger C. Recent advances in Tourette -syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:119-125.
Chouinard S, Ford B. Adult onset tic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:738-743.
Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, et al. L--histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:1901-1908.
Hariz MI, Robertson MM. Gille de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur J Neurosci*. 2010;32:1128-1134.
Jankovic J, Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*. 2011;26:1149-1156
Kimber TE. An update on Tourette syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:286-291
Kuperman S. Tics and Tourette's syndrome in childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10:35-40.
Kurlan R. Clinical practice. Tourette's syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:2332-2338.
Lavenstein BL. Treatment approaches for children with Tourette's syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:143-148.
Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;4:CD007990.
Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:136-142.
Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord*. 2009;24:15-24.
Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev*. 2003;25(suppl 1):S70-S84.
Singer HS. Treatment of tics and Tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12:539-561.

Síndrome das pernas inquietas

Earley CJ, Allen RP, Hening W. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. *Handb Clin Neurol.* 2011;99:913-948.
Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2010;74:1897-1904.
Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs

syndrome: -concept and management. *Mov Disord*. 2007;22(suppl 18): S476-S484.
Kemlink D, Polo O, Montagna P, et al. Family-based association study of the restless legs syndrome loci 2 and 3 in a European population. *Mov Disord*. 2007;22:207-212.
Kushida CA. Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am J Med*. 2007;120(suppl 1): S4-S12.
McCormack PL, Siddiqui MA. Pramipexole: in restless legs -syndrome. *CNS Drugs*. 2007;21:429-437.
Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007;22(suppl 18):S466-S475.
Splinter MY. Rotigotine: transdermal dopamine agonist treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Ann Pharmacother*. 2007;41:285-295.
Winkelman JW, Allen RP, Tenzer P, Hening W. Restless legs -syndrome: nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*. 2007;62:13-16.

Convulsões e síncope

12

PERDA EPISÓDICA DA CONSCIÊNCIA

A consciência é perdida quando a função de ambos os hemisférios cerebrais ou do sistema reticular ativador do tronco cerebral está comprometida. A disfunção periódica dessas regiões anatômicas leva a uma perda transitória e em geral recorrente da consciência. Existem duas causas principais de perda episódica da consciência.

CONVULSÕES

As convulsões caracterizam-se por sinais e sintomas neurológicos temporários, que resultam em **atividade**

elétrica neuronal anormal, **paroxística e hipersincrônica** no córtex cerebral.

SÍNCOPE

Síncope é a perda de consciência decorrente de uma **redução do suprimento sanguíneo dos hemisférios cerebrais ou do tronco cerebral**. Isso pode ser decorrente de hipoperfusão pancerebral, causada por reflexos vasovagais, hipotensão ortostática, diminuição da ejeção cardíaca, ou de hipoperfusão seletiva do tronco cerebral, que resulta de uma isquemia vertebrobasilar.

É importante distinguir entre convulsões e síncope, pois ambas as condições podem ter causas diferentes, assim como abordagens diagnósticas e tratamentos diferentes.

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

O passo inicial na avaliação de um paciente que apresentou perda de consciência é determinar o cenário no qual ocorreu o evento, se houve sinais ou sintomas associados sugerindo que a perda da consciência foi resultado direto de uma doença que requer atenção imediata, como **hipoglicemia**, **meningite**, **traumatismo craniano**, **arritmia cardíaca** ou **embolia pulmonar aguda**. O número de crises e sua semelhança ou diferença devem ser estabelecidos. Se todas as crises forem idênticas, pode-se pressupor um processo patológico isolado. As principais características diferenciais devem ser verificadas.

EVENTOS NO INÍCIO DA CRISE

Sintomas prodrômicos (aura)

Deve ser feita uma investigação detalhada sobre sintomas prodrômicos e iniciais. Uma testemunha é fundamental. Os breves sintomas premonitórios estereotipados (aura) no começo de algumas convulsões podem localizar a anormalidade do sistema nervoso central (SNC) responsável pelas convulsões. Nota-se que pode ocorrer mais de um tipo de aura em determinado paciente.

Postura do paciente no momento da perda de consciência

A hipotensão ortostática e o desmaio simples podem ocorrer na posição em pé ou sentada. Os episódios que também ocorrem ou que só acontecem na posição deitada sugerem convulsão ou arritmia cardíaca como causa provável, embora a síncope induzida por estímulos emocionais fortes (p. ex., flebotomia) também possa ocorrer na posição deitada.

Relação com exercício físico

A síncope induzida por exercício físico costuma ser decorrente de obstrução do fluxo cardíaco (p. ex., estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica, mixoma atrial) ou arritmias.

Sintomas motores ou sensoriais locais

Fenômenos motores ou sensoriais (p. ex., movimento involuntário de uma mão, parestesias hemifaciais ou desvio forçado da cabeça) sugerem uma convulsão que se origina no córtex frontoparietal contralateral.

Sintomas afetivos ou cognitivos

Sensação de medo, alucinações olfatórias ou gustativas, sensações viscerais ou tipo *déjà vu* estão comumente associadas com convulsões que se originam no lobo temporal.

Sintomas pré-síncope

Sensação de tontura, escurecimento da visão e desmaios que indicam disfunção difusa do SNC estão associados com uma redução do fluxo sanguíneo cerebral (p. ex., desmaios simples, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática).

EVENTOS DURANTE A CRISE

Enrijecimento tônico e movimentos clônicos

Convulsões tônico-clônicas generalizadas (grande mal ou motoras principais) são caracterizadas por perda da consciência, acompanhada inicialmente por enrijecimento tônico e movimentos clônicos subsequentes das extremidades.

Flacidez

Uma hipoperfusão cerebral costuma levar a uma irresponsividade flácida.

Enrijecimento ou abalos breves

A hipoperfusão cerebral também pode resultar em enrijecimento ou movimentos espasmódicos, especialmente se a hipoperfusão for prolongada, pois o paciente é impedido de cair ou de assumir uma postura reclinada. Este fenômeno, algumas vezes chamado de **síncope convulsiva**, é autolimitado e não requer um tratamento anticonvulsivo. A perda da consciência por hipoperfusão raramente dura mais do que 10 a 20 segundos, sendo seguida por confusão pós-ictal, a não ser que tenha ocorrido uma isquemia cerebral grave ou prolongada.

EVENTOS APÓS A CRISE

Recuperação imediata da consciência

A recuperação de um desmaio simples se caracteriza pelo retorno imediato à consciência, com lucidez plena em 20 a 30 segundos.

Confusão breve

Um breve período de confusão, desorientação ou agitação (**estado pós-ictal**) segue uma convulsão tônico-clônica generalizada. O período de confusão costuma durar somente alguns minutos. Embora tal comportamento seja evidente para as testemunhas, ele pode não ser lembrado pelo paciente.

Confusão prolongada

Uma alteração prolongada da consciência (**estado pós-ictal prolongado**) pode seguir um estado de mal epiléptico. Também pode ocorrer após uma convulsão isolada em pacientes com doença cerebral estrutural difusa (p. ex., demência, outros comprometimentos cognitivos, ou encefalite) ou encefalopatia metabólica.

Mordida da língua

Mordida da região lateral da língua é altamente específica para convulsões tônico-clônicas generalizadas e pode ser notada pelo paciente após uma crise.

Incontinência urinária

Ao recobrar a consciência, os pacientes podem descobrir que apresentaram um episódio de incontinência urinária, mas isso pode ocorrer durante uma convulsão ou síncope. A incontinência fecal é incomum.

CONVULSÕES

Uma convulsão é um distúrbio transitório da função cerebral causado por uma descarga neuronal anormal. **Epilepsia**, um grupo de distúrbios caracterizados por **convulsões recorrentes**, é uma causa comum de perda de consciência episódica; a prevalência da epilepsia na população geral é de cerca de 1%, e a probabilidade de se apresentar uma convulsão durante a vida é de aproximadamente 10%.

Um paciente que convulsiona ativamente ou o relato de uma convulsão em um epiléptico conhecido geralmente não representa uma dificuldade diagnóstica. No entanto, como a maioria das convulsões ocorre fora do hospital e não é observada por pessoal médico, o diagnóstico muitas vezes deve ser estabelecido de forma retrospectiva. As duas características da história mais sugestivas de uma convulsão são a **aura** associada com o início focal e o **estado confusional pós-ictal** que segue as convulsões tônico-clônicas (ver adiante).

ETIOLOGIA

As convulsões podem resultar de uma disfunção primária do SNC, de um distúrbio metabólico subjacente ou de uma doença sistêmica. Esta distinção é crítica, pois o tratamento deve ser dirigido ao distúrbio subjacente, assim como deve abordar o controle da convulsão. Uma lista de distúrbios neurológicos e sistêmicos que produzem convulsões é apresentada na **Tabela 12-1**. A idade do paciente pode ajudar a estabelecer a causa das convulsões (**Figura 12-1**).

A contribuição **genética** para a epilepsia e sua resposta ao tratamento é complexa. Uma síndrome epiléptica isolada (p. ex., a epilepsia mioclônica juvenil) pode resultar de mutações em diversos genes diferentes; por outro lado, mutações em um gene isolado (p. ex., subunidade *SCN1A* do canal de sódio) podem causar fenótipos epilépticos graves. Os genes envolvidos na suscetibilidade à epilepsia incluem aqueles que codificam para os canais de sódio, cálcio, potássio e cloreto; para os receptores colinérgicos nicotínicos, GABA e receptores G acoplados a proteínas, e para as enzimas.

Tabela 12-1 Causas comuns de convulsões de início atual

Distúrbios neurológicos primários
Convulsões febris benignas da infância
Convulsões idiopáticas/criptogênicas
Disgenesia cerebral
Epilepsia idiopática
Traumatismo craniano
Acidente vascular cerebral ou malformações vasculares
Lesões de massa
Infecções do SNC
Encefalite
Meningite
Cisticercose
Encefalopatia decorrente de HIV
Distúrbios sistêmicos
Hipoglicemia
Hiponatremia
Estados hiperosmolares
Hipocalcemia
Uremia
Encefalopatia hepática
Porfiria
Toxicidade por fármacos
Abstinência de fármacos
Isquemia cerebral global
Encefalopatia hipertensiva
Eclâmpsia
Hipertermia

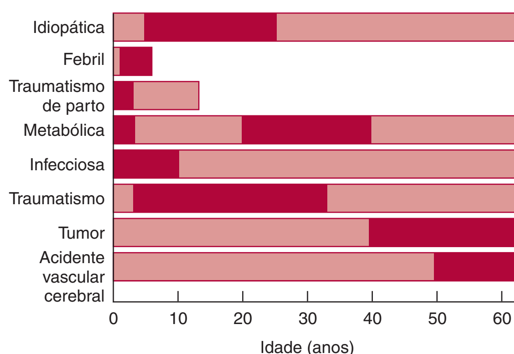


Figura 12-1 Causas de convulsões como uma função da idade, quando de seu início. As barras mostram a variação das idades nas quais as convulsões de uma causa determinada geralmente começam; o sombreamento mais escuro indica o pico de incidência.

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS PRIMÁRIOS

Convulsões febris benignas

Convulsões febris benignas ocorrem em 2 a 5% das crianças com idades de 6 meses a 5 anos, geralmente durante o primeiro dia de uma doença febril (temperatura > 38° C), e na ausência de infecção do SNC (meningite ou encefalite). Pode haver uma história familiar de convulsões febris benignas ou outros tipos de convulsões. Mutações em vários genes estiveram associadas com convulsões febris, incluindo o receptor G *MASS1* acoplado à proteína; a inositol-monofosfatase *IMPA2*; as subunidades de canal de sódio *SCN1A*, *SCN1B* e *SCN2A*; as subunidades de canal de potássio *KCNQ2*, *KCNQ3* e *KCNA1*, e as subunidades receptoras de *GABA GABRG2* e *GABRD*.

As convulsões febris benignas geralmente duram menos de 1 a 15 minutos e não apresentam características focais. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam uma única convulsão, e menos de um décimo apresenta mais de três. As convulsões que ocorrem durante a primeira hora de febre em crianças com menos de 18 meses ou em crianças com uma história familiar de convulsões febris estão associadas com um risco aumentado de recorrências; 90% das recorrências ocorrem dentro de dois anos após o episódio inicial. O diagnóstico diferencial inclui meningite e meningoencefalite (Capítulo 4); quando presentes, devem ser tratadas como descrito em outro trecho deste livro.

Como as convulsões febris benignas geralmente são autolimitadas (≥ 15 minutos), podem ser tratadas com diazepam, 0,3 mg/kg por via oral, intramuscular ou intravenosa, ou 0,6 mg/kg por via retal. Esse tratamento pode diminuir o risco de recorrências. A probabilidade de desenvolvimento de um distúrbio convulsivo crônico é de 2 a 6%, sendo maior em pacientes com anormalidades neurológicas persistentes, convulsões prolongadas, focais ou múltiplas, ou uma história familiar de convulsões afebris. A administração de fenobarbital por tempo prolongado para reduzir o risco de convulsões afebris raramente é indicada nos dias de hoje, uma vez que o risco de convulsões afebris não é alterado.

Convulsões idiopáticas (criptogênicas)

Estas convulsões são responsáveis por dois terços das convulsões de início recente na população geral. A variação da idade é ampla, da segunda até a sétima década de vida (Figura 12-1). O risco de recorrência nos cinco anos seguintes é de cerca de 35% após uma primeira convulsão não provocada. Uma segunda convulsão aumenta o risco de recorrência em cerca de 75%. A maior parte das recorrências ocorre no primeiro ano. Os genes implicados na epilepsia idiopática generalizada incluem a enzima málica NAD-dependente mitocondrial *ME2* e as subunidades de canal de cálcio *CACNA1A* e *CACNB4*.

Traumatismo craniano

O traumatismo craniano é uma causa comum de epilepsia, particularmente quando ocorre no período perinatal ou quando está associado com uma **fratura por afundamento do crânio** ou a **hematoma intracerebral** ou **subdural**. No entanto, convulsões que ocorrem na primeira semana após traumatismos cerebrais não penetrantes não são preditivas de um distúrbio convulsivo crônico. Embora pacientes com traumatismos cranianos graves sejam tratados profilaticamente com fármacos anticonvulsivantes, essa prática tem sido questionada, pois não se observou redução consistente na incidência de convulsões pós-traumáticas.

Acidente vascular cerebral

Um acidente vascular cerebral que afeta o córtex produz convulsões em 5 a 15% dos pacientes e pode ocorrer após um infarto **trombótico** ou **embólico**, ou após uma **hemorragia** intracerebral (Capítulo 13). Como no traumatismo craniano, convulsões precoces não são necessariamente indicativas de epilepsia crônica, e um tratamento anticonvulsivante em longo prazo pode não ser necessário. Mesmo sem ruptura, as **malformações vasculares** podem estar associadas a convulsões, presumivelmente como resultado de seus efeitos irritativos sobre o tecido cerebral adjacente.

Lesões de massa

Lesões de massa, como **tumores** cerebrais (Capítulo 6) ou **abscessos** cerebrais (Capítulo 3), podem se apresentar com convulsões. Glioblastomas, astrocitomas e meningiomas são os tumores mais comumente associados com convulsões, refletindo sua alta pre-

valência entre os tumores que afetam os hemisférios cerebrais.

Meningite ou encefalite

Infecções bacterianas (p. ex., por *Haemophilus influenzae* ou tuberculosa), **virais** (p. ex., herpes simples), **fúngicas** ou **parasíticas** (p. ex., cisticercose) (Capítulo 4) também podem causar convulsões. Convulsões em pacientes com Aids costumam estar relacionadas à demência associada ao HIV, mas também podem ocorrer com meningite por toxoplasmose ou meningite criptocócica.

Anomalias do desenvolvimento

Disgenesia cortical e **distúrbios da migração neuronal** podem predispor à epilepsia.

DISTÚRBIOS SISTÊMICOS

Distúrbios metabólicos e outros distúrbios sistêmicos, incluindo *overdose* e síndromes de abstinência de drogas e fármacos, podem estar associados a convulsões que melhoram com a correção da anormalidade subjacente. Nesses casos, o paciente não é considerado portador de epilepsia.

1. **Hipoglicemia** (Capítulo 4) pode produzir convulsões, especialmente com níveis séricos de glicose de 20 a 30 mg/dL, mas as manifestações neurológicas da hipoglicemia também estão relacionadas com a taxa de queda dos níveis séricos de glicose.
2. **Hiponatremia** (Capítulo 4) pode estar associada a convulsões com níveis séricos de sódio inferiores a 120 mEq/L ou níveis mais altos após um declínio rápido.
3. **Estados hiperosmolares**, incluindo a hiperglicemia hiperosmolar não cetótica (Capítulo 4) e a hipernatremia, podem levar a convulsões quando a osmolaridade sorológica aumenta acima de aproximadamente 330 mOsm/L.
4. **Hipocalcemia** (Capítulo 4) com níveis séricos de cálcio na variação de 4,3 a 9,2 mg/dL pode produzir convulsões com ou sem tetania.
5. **Uremia** (Capítulo 4) pode causar convulsões, em especial quando se desenvolve rapidamente, mas esta tendência está pouco correlacionada com os níveis séricos absolutos de ureia.
6. **Encefalopatia hepática** (Capítulo 4) algumas vezes é acompanhada de convulsões generalizadas ou multifocais.
7. **Porfiria** é um distúrbio da biossíntese da heme, que produz neuropatia (Capítulo 9) e convulsões. As convulsões podem ser difíceis de tratar, pois a maior parte dos anticonvulsivantes pode exacerbar anormalidades metabólicas. Relatos de casos atestam a segurança e a eficácia de gabapentina, oxcarbamazepina e levetiracetam na porfiria.
8. ***Overdose* de drogas e fármacos** pode exacerbar a epilepsia ou causar convulsões em pacientes não epilépticos. Convulsões tônico-clônicas generalizadas são mais comuns, mas convulsões focais ou parciais multifocais também podem ocorrer. As drogas e os fármacos mais frequentemente associados com convulsões são antidepressivos, antipsicóticos, cocaína, insulina, isoniazida, lidocaína e metilxantinas (**Tabela 12-2**).
9. **Abstinência de drogas e fármacos,** especialmente abstinência de etanol ou fármacos sedativos (Capítulo 4), pode estar acompanhada de uma ou mais convulsões tônico-clônicas generalizadas, que costumam se resolver espontaneamente. A abstinência alcoólica ocorre dentro de 48 horas após o cessamento ou a redução da ingestão de álcool em 90% dos casos, sendo caracterizada por breves rajadas de uma a seis crises, que se resolvem dentro de 12 horas. A abstinência aguda de fármacos sedativos também pode produzir convulsões em pacientes habituados a mais de 600 a 800 mg de secobarbital ou a doses equivalentes de outros sedativos de ação curta. Crises de abstinência de fármacos sedativos normalmente ocorrem 2 a 4 dias após a abstinência, mas

Tabela 12-2 Principais categorias de fármacos relacionadas a convulsões

Antibióticos (quinolonas, penicilinas, isoniazida)
Anticolinesterases (organofosforados, fisostigmina)
Antidepressivos (tricíclicos, monocíclicos, heterocíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina)
Anti-histamínicos
Antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, atípicos)
Quimioterápicos (etoposídeo, ifosfamida, cisplatina)
Ciclosporina, FK 506 (tacrolimus)
Agentes hipoglicemiantes (incluindo insulina)
Soluções hiposmolares parenterais
Lítio
Anestésicos locais (bupivacaína, lidocaína, procaína, etidocaína)
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)
Analgésicos narcóticos (fentanil, meperidina, pentazocina, propoxifeno)
Fenciclidina
Simpatomiméticos (anfetaminas, cocaína, ecstasy[1], efedrina, fenilpropanolamina, terbutalina)

[1]Metilenodioximetanfetamina (MDMA).

podem ocorrer após uma semana. Convulsões focais raramente são decorrentes de abstinência alcoólica ou de fármacos sedativos isoladamente; elas sugerem uma lesão cerebral focal adicional, que requer avaliação.

10. **Isquemia cerebral global** (Capítulo 13) decorrente de parada cardíaca, arritmias cardíacas ou hipotensão pode produzir alguns movimentos tônicos ou tônico-clônicos que lembram uma convulsão, mas esses movimentos provavelmente refletem uma atividade anormal do tronco cerebral e não convulsões. A isquemia global também pode estar associada com mioclonia espontânea (Capítulo 11) ou, depois do retorno da consciência, com mioclonia precipitada pelo movimento (mioclonia de ação). Convulsões tônico-clônicas parciais ou generalizadas também ocorrem; elas podem se manifestar apenas por movimentos sutis da face e dos olhos e devem ser reconhecidas e tratadas. No entanto, convulsões isoladas após uma isquemia cerebral global não indicam, necessariamente, um prognóstico ruim.
11. **Encefalopatia hipertensiva** (Capítulo 4) pode ser acompanhada de convulsões tônico-clônicas generalizadas ou parciais.
12. A **eclâmpsia** refere-se à ocorrência de convulsões ou coma em mulheres grávidas com hipertensão, proteinúria e edema (**pré-eclâmpsia**). Como na encefalopatia hipertensiva em mulheres não grávidas, edema cerebral, isquemia e hemorragia podem contribuir com complicações neurológicas. O sulfato de magnésio tem sido amplamente usado para o tratamento de convulsões por eclâmpsia e, para este propósito, pode ser superior aos anticonvulsivantes como a fenitoína.
13. **Hipertermia** pode resultar de infecção, exposição (insolação), lesões hipotalâmicas ou uso de fármacos como a fenciclidina, assim como agentes anticolinérgicos ou neurolépticos (**síndrome neuroléptica maligna**; Capítulo 11) e agentes anestésicos inalantes ou bloqueadores neuromusculares (**hipertermia maligna**; Capítulo 9). As características clínicas da hipertermia grave (42°C) incluem convulsões, estados confusionais ou coma, choque e insuficiência renal. O tratamento consiste em antipiréticos e resfriamento artificial, para reduzir a temperatura corporal imediatamente para 39°C, e anticonvulsivantes, além de tratamento mais específico (p. ex., antibióticos para infecção e dantrolene para hipertermia maligna), quando indicado. Os pacientes que sobrevivem podem permanecer com ataxia como resultado da vulnerabilidade dos neurônios cerebelares à hipertermia.

PSEUDOCRISES

As crises que lembram convulsões (convulsões psicogênicas ou pseudocrises) podem ser as manifestações de um distúrbio psiquiátrico como distúrbio de conversão, distúrbio de somatização, distúrbio fictício com sintomas físicos ou simulação.

As pseudocrises podem ser diferenciadas por achados clínicos e de eletroencefalograma (EEG). Em pacientes com pseudocrises que lembram crises tônico-clônicas, pode haver um aviso e uma preparação antes do ataque; em geral não existe uma fase tônica, e a fase clônica consiste em movimentos selvagens de contorção, durante os quais o paciente raramente se machuca ou está incontinente. O fechamento ictal dos olhos é comum. Em algumas instâncias, existem movimentos anormais de todas as extremidades, sem perda da consciência; em outras, o paciente grita, profere obscenidades ou apresenta um comportamento dirigido a um alvo durante uma aparente perda de consciência. Não existe confusão pós-ictal ou sinais clínicos anormais após o ataque. O EEG, se registrado durante um episódio, não mostra atividade epiléptica organizada, e não ocorre lentificação pós-ictal. O diagnóstico diferencial deve incluir convulsões do lobo frontal, que podem ser marcadas por movimentos incomuns da linha média (p. ex., movimentos pélvicos ou movimentos de pedalar) e por estados pós-ictais muito breves. Anormalidades ictais do EEG também podem não ser detectadas.

É importante ter em mente que alguns pacientes com pseudocrises também têm crises epilépticas verdadeiras, que necessitam de medicação anticonvulsivante, mas esta deve ser prescrita em uma dose empírica apropriada. Um encaminhamento ao psiquiatra pode ser útil.

CLASSIFICAÇÃO E ACHADOS CLÍNICOS

CLASSIFICAÇÃO

As convulsões são classificadas da seguinte maneira:

Convulsões generalizadas

1. **Tônico-clônica**
2. **Ausência** (pequeno mal)
3. **Outros tipos** (tônica, clônica, mioclônica, atônica)

Crises parciais

1. **Parcial simples**
2. **Parcial complexa** (lobo temporal, psicomotora)
3. **Crises parciais com generalização secundária**

CONVULSÕES GENERALIZADAS

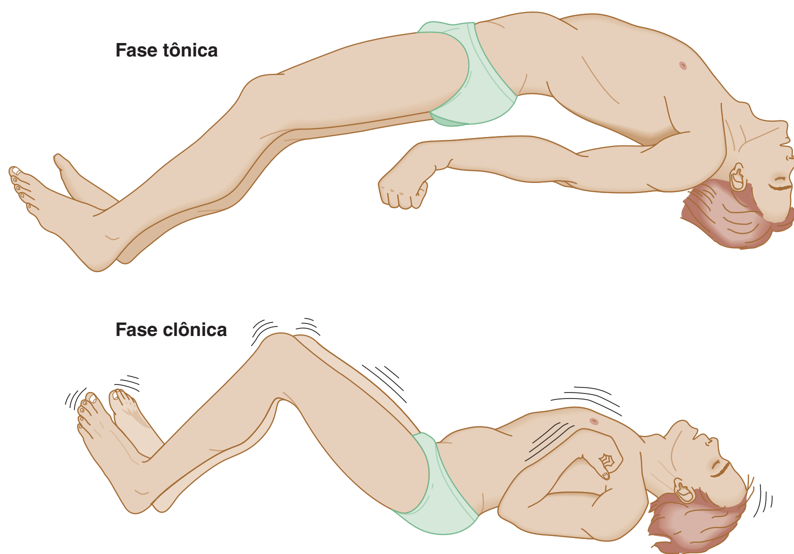
Convulsões tônico-clônicas generalizadas

As convulsões tônico-clônicas generalizadas são ataques nos quais a consciência é perdida, geralmente sem aura ou outro tipo de aviso. Quando ocorre um aviso, ele costuma consistir em sintomas inespecíficos.

1. **Fase tônica** – As manifestações iniciais são a inconsciência e a contração tônica de todos os músculos dos membros durante 10 a 30 segundos, produzindo inicialmente uma flexão e depois uma extensão, em especial das costas e do pescoço (**Figura 12-2**). A contração tônica dos músculos da respiração pode produzir uma vocalização induzida pela expiração (um grito ou gemido) e cianose, e a contração dos músculos mastigatórios pode causar um traumatismo da língua. O paciente cai e pode se lesionar.
2. **Fase clônica** – A fase tônica é seguida por uma fase clônica (alternando contração e relaxamento muscular), com movimentos simétricos dos membros, que persistem por 30 a 60 segundos ou mais. O esforço ventilatório retorna imediatamente após o cessamento da fase tônica, e a cianose desaparece. A boca pode espumar com saliva. Com o passar do tempo, os abalos musculares se tornam menos frequentes, até que todo o movimento cessa e os músculos se tornam flácidos. O relaxamento esfincteriano ou a contração do músculo detrusor pode produzir incontinência urinária.
3. **Recuperação** – Quando o paciente volta à consciência, existe confusão pós-ictal e, frequentemente, cefaleia. A orientação plena costuma demorar 10 a 30 minutos, ou até mais em pacientes com estado de mal epiléptico (ver próxima seção) ou distúrbios estruturais ou metabólicos preexistentes. O exame físico durante o estado pós-ictal costuma ser normal na epilepsia idiopática ou nas convulsões de origem metabólica, exceto as respostas plantares, que podem ser transitoriamente extensoras (sinal de Babinski). As pupilas sempre reagem à luz, mesmo quando o paciente está inconsciente.
4. **Estado de mal epiléptico** – O estado de mal epiléptico é definido arbitrariamente como convulsões que continuam por mais de 30 minutos, sem cessar de forma espontânea, ou que recorrem frequentemente, de modo que a consciência plena não é restaurada entre os episódios sucessivos. O estado de mal epiléptico é uma emergência médica, pois pode levar a dano cerebral permanente decorrente de hiperpirexia, colapso circulatório ou lesão neuronal citotóxica, caso não seja tratado.

Crises de ausência (pequeno mal)

Estas crises são geneticamente transmitidas, em geral começam na infância e raramente persistem na adolescência. Os genes ligados à epilepsia tipo ausência incluem o canal de cálcio *CACNA1H*, o canal de cloreto *CLCN2* e as subunidades de receptor *GABA GAGRB2.* As crises se caracterizam por perda de consciência bre-



▲ **Figura 12-2** Convulsão tônico-clônica generalizada, ilustrando o aspecto do paciente na fase tônica (enrijecimento) e na fase clônica (abalos).

ve (por 5 a 10 segundos), sem perda do tônus postural. Manifestações motoras sutis, como piscamento ocular ou leve rotação da cabeça, são comuns. Movimentos automáticos mais complexos (automatismos) são incomuns. A orientação plena ocorre imediatamente após a crise cessar.

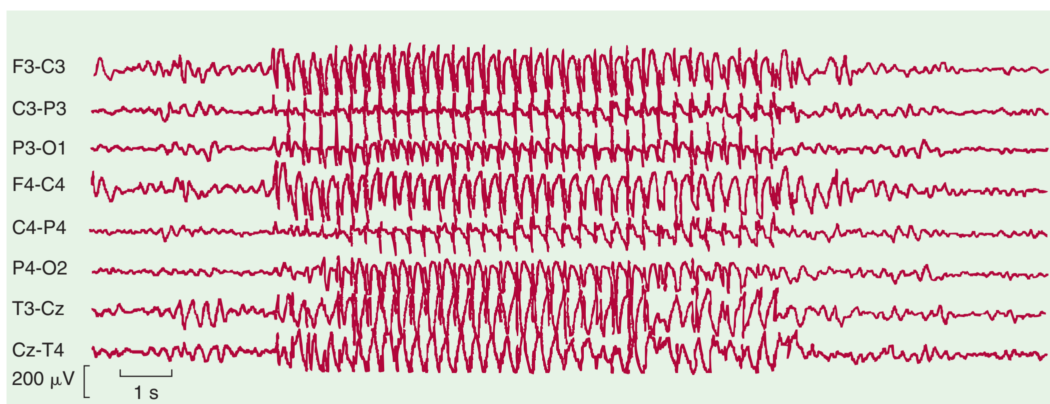
Podem ocorrer até várias centenas de crises ao dia, levando a um comprometimento do desempenho escolar e das interações sociais, de modo que as crianças podem ser consideradas erroneamente como deficientes mentais, antes que o diagnóstico de pequeno mal seja feito. As crises são caracteristicamente induzidas pela hiperventilação. O EEG mostra um padrão característico de **três ponta-onda por segundo** durante as crises (**Figura 12-3**). Na maioria dos pacientes com inteligência normal e atividade no EEG de fundo normal, as crises de ausência ocorrem somente na infância; em outros casos, no entanto, as crises continuam na vida adulta, isoladamente ou em associação com outros tipos de crises.

Outros tipos de crises generalizadas

Estes incluem as crises tônicas (que não são seguidas por uma fase clônica), as crises clônicas (que não são precedidas por uma fase tônica) e as crises mioclônicas.

1. **Crises tônicas** se caracterizam por contração muscular contínua, que pode levar à fixação dos membros e da musculatura axial em flexão ou extensão, e são uma causa de crises de queda (ou *drop attacks*); o cessamento dos movimentos respiratórios que acompanha a crise leva à cianose. A consciência é perdida, mas nessas crises não existe a fase clônica.
2. **Crises clônicas** se caracterizam por movimentos clônicos repetitivos, acompanhados por perda da consciência. Não existe o componente tônico inicial.
3. **Crises mioclônicas** são caracterizadas por contrações súbitas, rápidas, semelhantes a um choque, que podem estar localizadas em alguns músculos de uma ou mais extremidades, podendo apresentar uma distribuição mais generalizada. Uma epilepsia mioclônica juvenil é a causa mais comum, geralmente iniciando na adolescência. No entanto, nem todos os abalos mioclônicos têm uma base epiléptica, como foi discutido no Capítulo 11.

Existe uma história familiar de crises em um terço dos pacientes com crises mioclônicas. O distúrbio é geneticamente heterogêneo, com ligação em famílias diferentes para genes de uma proteína de ligação de cálcio *EF-hand* (EFHC1), proteína contendo domínio bromo (BRD2), ou canal de cálcio (*CACNB4*), canal de cloreto (*CLCN2*), ou subunidade receptor GABA (*GABRA1*). As crises mioclônicas também podem estar associadas com diversos distúrbios neurodegenerativos hereditários raros, incluindo doença de Unverricht-Lundborg (mutações da cistatina B [*CSTB*]), doença de corpúsculos de Lafora (laforina [*EPM2A*] ou mutações do *NHL gene 1 repeat-containing* [*NHLRC1*]), lipofuscinose ceroide neuronal (início tardio na tenra infância, início juvenil ou na idade adulta; palmitil-proteína tioesterase-1 [*PPT1*], tripeptidil-peptidase I [*TPP1*], ou mutações da batenina [*CLN3*]), sialidose (mutações da sialidase [*NEU1*]) e encefalomiopatia mitocondrial (epilepsia mioclônica com fibras



▲ **Figura 12-3** EEG de um paciente com crises de ausência típicas (pequeno mal), mostrando o aparecimento explosivo de complexos ponta-onda generalizados de 3 Hz (no centro do registro), que é bilateralmente simétrico e bissíncrono. Os registros com números ímpares indicam o posicionamento sobre o lado esquerdo do crânio; os números pares indicam os eletrodos colocados sobre o lado direito.

vermelhas rasgadas à biópsia de músculo esquelético; mutações em qualquer um dos vários genes mitocondriais).

4. **Crises atônicas** resultam da perda do tônus postural, algumas vezes após um abalo mioclônico, levando a queda ou ataque de queda. Essas crises são mais comuns em distúrbios do desenvolvimento como a síndrome de Lennox-Gastaut, que, em alguns casos, resulta de mutações afetando o gene mitogênio ativado proteína-quinase 10 (*MAPK10*).

CRISES PARCIAIS

Crises parciais simples

Crises parciais simples começam com fenômenos motores, sensoriais ou autônomos, dependendo da região cortical afetada. Por exemplo, movimentos clônicos de um único grupo muscular na face, em um membro ou da faringe podem ocorrer e podem ser autolimitados; podem ser recorrentes ou contínuos, ou podem se disseminar para envolver regiões contíguas do córtex motor (**marcha jacksoniana**).

Os sintomas autônomos podem consistir de palidez, ruborização, sudorese, piloereção, dilatação pupilar, vômito, borborismos ou sialorreia. Os sintomas psíquicos incluem distorções da memória (p. ex., *déjà vu*, a sensação de que uma nova experiência é familiar), processos de pensamento forçados ou processos de pensamento elaborados, déficits cognitivos, distúrbios afetivos (p. ex., medo, depressão, um sentimento inadequado de prazer), alucinações ou ilusões. Durante crises parciais complexas, a consciência é preservada, a menos e até que a descarga convulsiva se dissemine para outras áreas cerebrais, produzindo crises tônico-clônicas (**generalização secundária**). A **aura** é a porção da convulsão que precede a perda de consciência e que o paciente retém na memória. Algumas vezes, a aura é a única manifestação da descarga epiléptica.

No estado pós-ictal, um déficit neurológico focal como uma hemiparesia (**paralisia de Todd**) pode persistir por 30 minutos a 36 horas, indicando uma lesão cerebral focal subjacente.

Crises parciais complexas

As crises parciais complexas, antigamente denominadas crises do lobo temporal ou psicomotoras, são crises parciais nas quais a consciência, a responsividade ou a memória estão comprometidas. A descarga convulsiva geralmente se origina no lobo temporal ou no lobo frontal medial, mas pode se originar em qualquer lugar. Os sintomas assumem muitas formas, mas geralmente são estereotipados para o paciente individual. Os episódios podem começar com uma aura. Sensações epigástricas são as manifestações de aura mais comuns, mas também podem ocorrer sintomas afetivos (medo), psíquicos (*déjà vu*) e sensoriais (alucinações olfatórias). A consciência está comprometida. As crises costumam persistir por 1 a 3 minutos. As manifestações motoras das crises parciais complexas são caracterizadas por atividade motora involuntária coordenada, denominada **automatismo**, que toma a forma de movimentos orobucolinguais em cerca de 75% dos pacientes, e outros movimentos faciais, cervicais ou manuais em cerca de 50% dos casos. Sentar ou ficar em pé, mexer em objetos e realizar movimentos bilaterais dos membros são ações menos comuns. Pode ocorrer uma generalização secundária.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das crises tem como base o reconhecimento de um dos tipos de crises descritos anteriormente. O EEG pode ser um teste confirmatório útil na distinção entre crise epiléptica e outras causas de perda da consciência (**Figura 12-4**). No entanto, um EEG normal ou anormal inespecífico nunca exclui o diagnóstico de epilepsia. Características do EEG específicas e que sugerem epilepsia incluem espículas anormais, descargas poliespiculares e complexos ponta-onda.

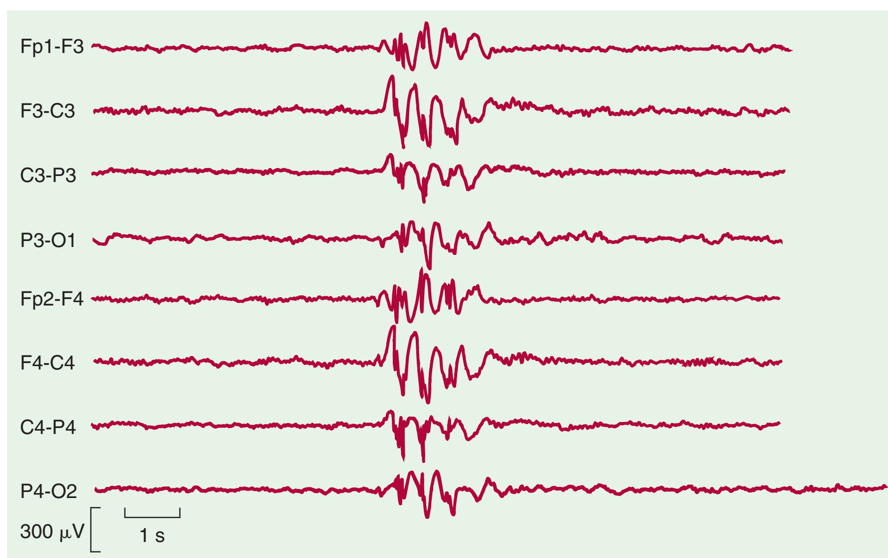
Uma avaliação diagnóstica padrão de pacientes com crises de início recente é apresentada na **Tabela 12-3**. Distúrbios tóxicos e metabólicos que podem causar crises (Tabela 12-1) devem ser excluídos, uma vez que não requerem medicamentos anticonvulsivantes.

Crises com um início claramente focal, ou aquelas que iniciam após os 25 anos, requerem avaliação imediata para se excluir a presença de uma lesão cerebral estrutural. A ressonância magnética (RM) é essencial para esse propósito (um exame de tomografia computadorizada [TC] não é adequado). Se não for encontrada uma causa, a decisão de iniciar com tratamento anticonvulsivante crônico deve ter como base a probabilidade de recorrência. Após uma convulsão tônico-clônica generalizada isolada, a recorrência esperada em 3 a 4 anos é de 30 a 70% nos pacientes adultos não tratados.

TRATAMENTO

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

O tratamento deve ser dirigido para as causas das crises, se forem conhecidas. Crises associadas com distúrbios metabólicos e sistêmicos em geral não respondem adequadamente aos anticonvulsivantes, mas elas cessam quando a anormalidade subjacente é



▲ **Figura 12-4** EEG de um paciente com epilepsia idiopática (primária generalizada). Observa-se uma atividade epileptiforme generalizada (***ao centro***) com traçado de fundo relativamente normal. Esses achados, obtidos em um momento em que o paciente não apresentava crises, apoiam o diagnóstico clínico de epilepsia. Os registros com números ímpares indicam o posicionamento dos eletrodos sobre o lado esquerdo do crânio; os números pares indicam os eletrodos colocados sobre o lado direito.

corrigida. A abstinência aguda de álcool e de outras drogas sedativas produz crises autolimitadas que, em geral, não requerem tratamento com fármaco anticonvulsivante. Traumatismo craniano agudo e outras lesões cerebrais estruturais que resultam em crises devem ser rapidamente diagnosticados e tratados, e as crises associadas devem ser controladas por meio de tratamento com fármacos anticonvulsivantes. A epilepsia idiopática é tratada com medicações anticonvulsivantes. Existem quatro princípios essenciais ao tratamento:

1. **Estabelecimento do diagnóstico de epilepsia antes do início de um tratamento medicamentoso** – Testes terapêuticos com medicamentos anticonvulsivantes, para estabelecer ou rejeitar um diagnóstico de epilepsia, podem levar a diagnósticos incorretos.
2. **Escolha do medicamento certo para o tipo de convulsão** – Crises tipo ausência, por exemplo, não respondem à maioria dos fármacos usados para crises parciais complexas ou convulsões tônico-clônicas generalizadas.
3. **Tratamento das crises, e não dos níveis séricos do medicamento** – O controle das crises é alcançado com níveis diferentes de medicamentos em cada paciente.
4. **Avaliação de um fármaco de cada vez** – Na maioria dos casos, as crises podem ser controladas com um único medicamento. Portanto, começar um tratamento com múltiplos medicamentos pode expor os pacientes a uma toxicidade aumentada, sem acrescentar um benefício terapêutico.

Tabela 12-3 Avaliação de uma crise de início recente em um paciente estável

História (incluindo medicamentos em uso e exposições prévias a fármacos)
Exame físico geral
Exame neurológico completo
Exames de sangue
Glicemia de jejum
Eletrólitos no soro
Cálcio sérico
Estudos da função renal
Estudos da função hepática
Hemograma completo
FTA-ABS no soro
EEG (positivo em 20 a 60% nos primeiros EEGs; 60 a 90% com EEGs repetidos)
RM cerebral (especialmente com exame neurológico anormal, distúrbio progressivo ou início das crises após os 25 anos)

FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

A maioria dos medicamentos anticonvulsivantes atua pela potenciação inibitória (GABAérgica) ou pela inibição excitatória (glutamatérgica) da transmissão sináptica no cérebro. Os medicamentos que atuam nas sinapses GABAérgicas e seus alvos moleculares estão ilustrados na **Figura 12-5**; os medicamentos que atuam nas sinapses glutamatérgicas e seus alvos moleculares encontram-se ilustrados na **Figura 12-6**.

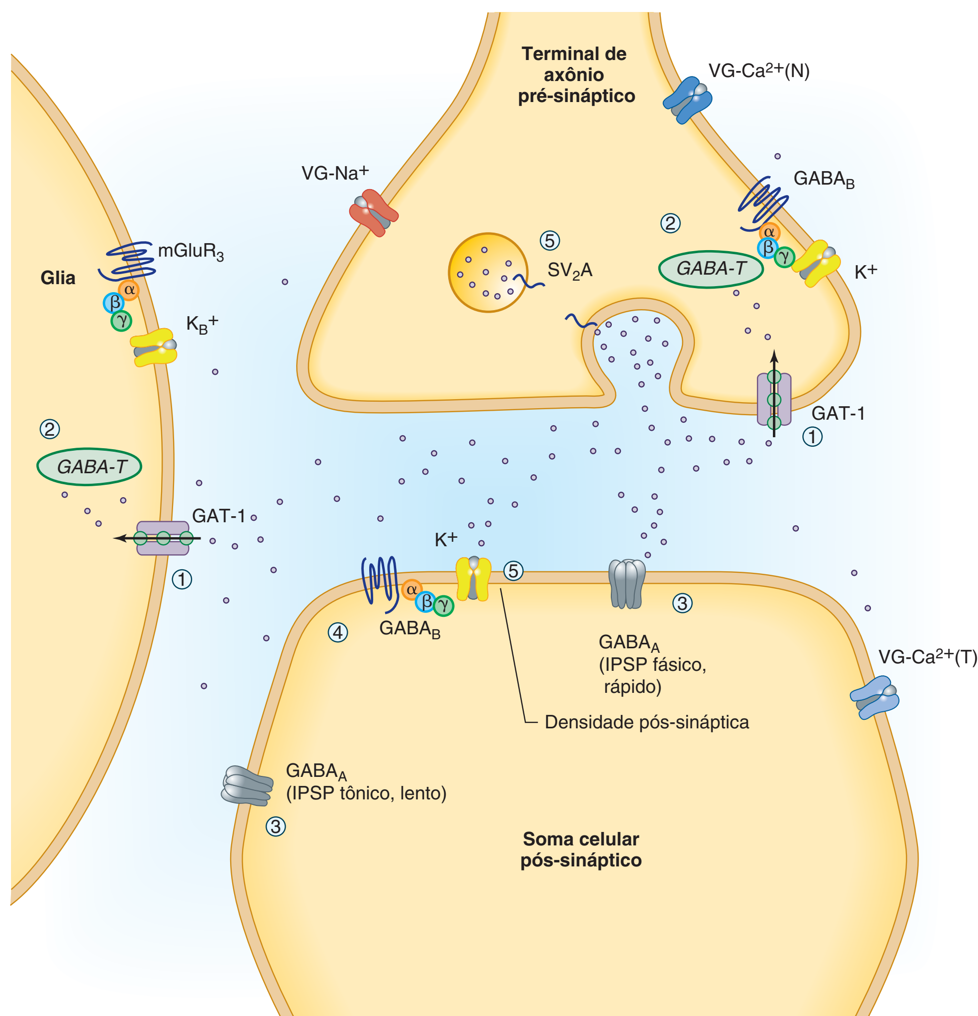
Medicamentos anticonvulsivantes comumente usados, dosagens e métodos de administração estão listados na **Tabela 12-4**.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

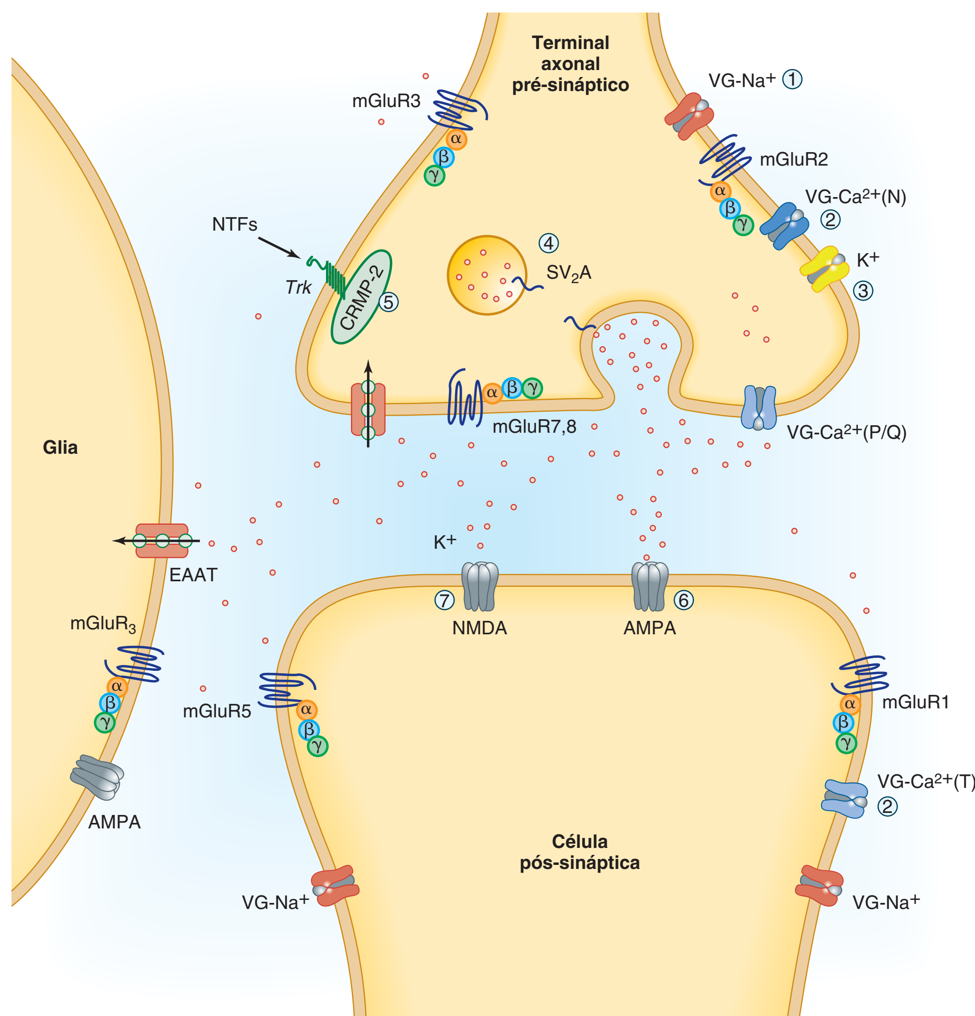
A maioria dos pacientes com epilepsia se encaixa em uma das seguintes categorias de tratamento.

Convulsão única

A maioria dos epileptologistas não recomenda um tratamento crônico com fármacos anticonvulsivantes após uma única convulsão, a menos que se encontre uma causa subjacente que não seja corrigível e que possa produzir convulsões recorrentes (p. ex., um tumor cerebral). No entanto, convulsões recorrentes



▲ **Figura 12-5** Locais potenciais e conhecidos de ação de fármacos anticonvulsivantes em sinapses inibitórias GABAérgicas: (**1**) transportadores GABA (tiagabina); (**2**) GABA transaminase (vigabatrina); (**3**) receptores GABA (benzodiazepínicos, barbitúricos); e (**4**) receptores $GABA_B$. Abreviaturas: GABA-T, GABA transaminase; GAT, transportador GABA; VG, canal iônico voltagem-dependente, de *voltage-gated ion channel*; (N) e (T), subtipos de canal de cálcio. Os círculos pequenos no espaço intercelular representam moléculas GABA. (De Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic and Clinical Pharmacology.* 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)



▲ **Figura 12-6** Locais potenciais e conhecidos de ação de fármacos anticonvulsivantes em sinapses excitatórias glutamatérgicas: (**1**) canais de sódio voltagem-dependentes (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina); (**2**) canais de cálcio voltagem-dependentes (etossuximida, lamotrigina, gabapentina, pregabalina); (**3**) canais de potássio voltagem-dependentes; (**4**) glicoproteína 2A de vesícula sináptica (levetiracetam); (**5**) proteína-2 mediadora colapsina-relacionada; (**6**) receptores de glutamato AMPA (fenobarbital, topiramato, lamotrigina); (**7**) receptores glutamatos NMDA (felbamato). Abreviações: EAAT, transportador aminoácido excitatório, de *excitatory amino acid transporter*; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato, de *metabotropic glutamate receptor*; (n), (P/Q) e (T), subtipos de canal de cálcio; NTFs, fatores neurotróficos, de *neurotrophic factors*. Os círculos pequenos no espaço intercelular representam moléculas de glutamato. (De Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic and Clinical Pharmacology.* 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.)

necessitam de tratamento anticonvulsivante e, se tal tratamento for administrado, podem ser usadas as dosagens por via oral apresentadas na Tabela 12-4. Observa-se que, ao iniciar com um medicamento em sua dose diária de manutenção, níveis séricos estáveis do fármaco somente são obtidos depois de decorridas cerca de cinco meias-vidas. Portanto, devem ser administradas doses de carga para atingir prontamente os níveis terapêuticos do fármaco em pacientes com convulsões frequentes.

1. **Crises parciais (incluindo parciais complexas) ou convulsões tônico-clônicas secundariamente generalizadas** – **Fenitoína**, **carbamazepina** e **lamotrigina** são fármacos de primeira escolha, apropriados para o tratamento de convulsões tônico-clônicas parciais ou secundariamente generalizadas.
2. **Crises generalizadas** – **Ácido valproico** é preferido para todos os tipos de convulsões primariamente generalizadas. **Fenobarbital** também

Tabela 12-4 Resumo dos tratamentos com fármacos anticonvulsivantes

Fármaco	Apresentação usual	Dose de carga ou dose inicial[1]	Dose de manutenção[1]	Meia-vida sérica (função renal e hepática normal)	Níveis séricos terapêuticos	Indicações
Fenitoína	100 mg; 30, 50 mg também disponíveis	Carga oral: 1.000 mg em 2 a 4 doses divididas durante 12 a 24 horas Carga intravenosa: 1.000 a 1.500 mg (15 a 18 mg/kg), não excedendo 50 mg/min Fosfenitoína é a forma pró-fármaco para uso intramuscular ou intravenoso	300 a 400 mg/dia em dose única ou doses divididas	Oral: 18 a 24 horas Intravenoso: 12 horas A cinética é dose-dependente e pode variar amplamente	10 a 20 μg/mL	P, G, S
Carbamazepina	200, 300 mg; suspensão: 100, 200, 400 mg	100 mg duas vezes ao dia; aumento em 200 mg/dia para a dose de manutenção	400 a 1.600 mg/dia em 3 ou 4 doses, ou em duas doses na forma de suspensão	12 a 18 horas (monoterapia)	4 a 12 μg/mL	P, S
Oxcarbazepina	150, 300, 600 mg	300 mg duas vezes ao dia	600 a 2.400 mg/dia em duas doses	8 a 10 horas	12 a 30 μg/mL*	P, S
Fenobarbital	15, 30, 60, 100 mg	180 mg duas vezes ao dia por 3 dias ou igual à dose de manutenção	100 a 200 mg/dia em dose única	3 a 5 dias	20 a 40 μg/mL	P, G, S
Ácido valproico	250 mg	Igual à dose de manutenção	750 a 3.000 mg/dia em 2 ou 3 doses	6 a 18 horas	50 a 150 μg/mL	G, M, A, P, S
Etossuximida	250 mg	15 mg/kg/dia, então aumentados em 25 mg/dia em intervalos semanais até a dose de manutenção	15 a 40 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	24 a 36 horas (crianças); 60 horas (adultos)	40 a 100 μg/mL	A
Clonazepam	0,5, 1, 2 mg	Crianças: 0,01 a 0,03 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses divididas Adultos: 0,5 mg/dia	Crianças: 0,01 a 0,02 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses Adultos: 1,5 a 2,0 mg/dia em 2 ou 3 doses	20 a 40 horas	0,02 a 0,10 μg/mL	P, G
Gabapentina	100, 300, 400 mg	300 mg três vezes ao dia	900 a 4.800 mg/dia em três doses	5 a 7 horas	Não estabelecidos	P, S
Lamotrigina	50, 100, 200 mg	25 mg duas vezes ao dia, aumentados lentamente[2]	200 a 500 mg/dia em duas doses[2]	12 a 60 horas[2]	5 a 15 μg/mL*	G, P, S, A
Levetiracetam	250, 500, 750 mg	250 a 500 mg duas vezes ao dia	1.000 a 3.000 mg/dia em duas doses	8 a 10 horas	10 a 40 μg/mL*	G, P, M

(*continua*)

Tabela 12-4 Resumo dos tratamentos com fármacos anticonvulsivantes (*continuação*)

Fármaco	Apresentação usual	Dose de carga ou dose inicial[1]	Dose de manutenção[1]	Meia-vida sérica (função renal e hepática normal)	Níveis séricos terapêuticos	Indicações
Vigabatrina	500 mg	500 mg duas vezes ao dia; aumento em 500 mg a cada semana	2 a 4 g/dia em duas doses	5 a 8 horas	Não estabelecidos	P
Topiramato	25, 100, 200 mg	25 mg/dia; aumento em 25 a 50 mg a cada duas semanas	100 a 400 mg/dia em duas doses	16 a 30 horas	4 a 12 mg/mL*	G, P, S
Tiagabina	4, 12, 16, 20 mg	4 mg/dia; aumento em 4 a 8 mg a cada semana	12 a 56 mg/dia em três doses	5 a 13 horas	Não estabelecidos	P, S
Zonisamida	100 mg	100 mg/dia	300 a 600 mg/dia em 1 a 2 doses	52 a 69 horas	10 a 40 mg/mL*	G, P, S, M
Pregabalina	25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg	100 a 150 mg/dia em duas doses divididas	150 a 600 mg/dia	6 horas	Não estabelecidos	P
Ezogabina	50, 200, 300, 400 mg	100 mg três vezes ao dia	600 a 1.200 mg/dia em três doses	7 a 11 horas	Não estabelecidos	P

A, ausência; G, tônico-clônica generalizada; M, mioclônica; P, parcial; S, tônico-clônica secundariamente generalizada; *, provisória.
[1]Administrado por via oral, a menos que indicado de outra maneira.
[2]Varia dependendo da interação com fármacos anticonvulsivantes coadministrados; a dose de carga é de 25 mg em dias alternados durante duas semanas quando se usa ácido valproico.
* N. de R.T.: Os nomes comerciais e as formulações apresentadas podem não corresponder as do mercado brasileiro.

é muito eficaz no tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas em adultos, mas é menos útil no tratamento de crises parciais complexas.

3. **Crises tipo ausência** – Crises de ausência da variedade pequeno mal são tratadas com **ácido valproico** ou **etossuximida**. O primeiro fármaco tem a vantagem de também fornecer proteção contra convulsões tônico-clônicas, mas tem causado morte decorrente de lesão hepática em crianças com menos de 10 (geralmente < 2) anos.
4. **Convulsões mioclônicas** – Estas convulsões são tratadas com **ácido valproico**, **levetiracetam**, **zonisamida** ou **clonazepam**.

Ao adquirir experiência com anticonvulsivantes mais recentes (gabapentina, levetiracetam, pregabalina, vigabatrina, topiramato, tiagabina, zonisamida), alguns profissionais irão encontrar indicações de monoterapia eficaz para epilepsia. Levetiracetam, topiramato e zonisamida têm amplos espectros contra epilepsias parciais e generalizadas. Oxcarbazepina pode ser usada como monoterapia para as crises parciais e tônico-clônicas secundariamente generalizadas. Gabapentina, tiagabina e pregabalina devem ser evitadas em pacientes com convulsões generalizadas.

Convulsões recorrentes sob tratamento medicamentoso

1. **Determinação dos níveis séricos de fármacos** – Os níveis sanguíneos dos fármacos anticonvulsivantes em uso pelo paciente devem ser determinados em amostras coletadas imediatamente antes de uma dose agendada. Para uma única convulsão que escapa ao controle, não é obrigatória qualquer mudança na medicação, mesmo que não tenha havido uma interrupção do tratamento medicamentoso e que os níveis de fármacos anticonvulsivantes se encontrem na variação terapêutica, mas um pequeno aumento na dose prescrita pode ser considerado. Se a história ou os níveis séricos do fármaco sugerirem que o tratamento foi interrompido, o medicamento prescrito deve ser novamente iniciado, como se as convulsões fossem novas.
2. **Mudança para um medicamento diferente** – Um anticonvulsivante diferente deve ser introduzido somente se as convulsões continuarem a ocorrer depois que um benefício terapêutico máximo tiver sido atingido com o fármaco inicial. Isso significa que o medicamento se encontra na variação terapêutica e que a toxicidade do medicamento impede aumentos posteriores da dosagem. Um anticonvulsivante que não tiver alterado a frequência das convulsões deve ser suspenso gradualmente depois que os níveis terapêuticos do novo medicamento tiverem sido atingidos. A transição para uma monoterapia com um novo medicamento é recomendada antes de testes terapêuticos com um tratamento combinado de dois fármacos.
3. **Tratamento de crises refratárias** – Em alguns pacientes, as crises incapacitantes persistem a despeito de testes com todos os principais anticonvulsivantes, isolados ou em combinação, e nas doses mais elevadas que o paciente consegue tolerar. Quando não se encontra uma causa tratável, quando as convulsões não são decorrentes de uma doença neurodegenerativa progressiva e quando o tratamento medicamentoso foi infrutífero por pelo menos dois anos, deve ser considerada avaliação para um possível tratamento cirúrgico.

A avaliação pré-cirúrgica começa com uma história e um exame neurológico detalhados, para explorar a causa das convulsões e seu local de origem dentro do cérebro, e para documentar a adequação das tentativas anteriores de tratamento medicamentoso. São realizados exames de RM e estudos eletrofisiológicos para identificar a zona epileptogênica dentro do cérebro. São usadas várias técnicas eletrofisiológicas: **EEG**, no qual se registra a atividade elétrica cerebral de forma não invasiva a partir do couro cabeludo; **EEG intracraniano ou invasivo**, no qual a atividade é registrada a partir de eletrodos (eletrodos de profundidade) inseridos no cérebro ou posicionados sobre a superfície cerebral (eletrodos subdurais), e **eletrocorticografia**, que envolve o registro intraoperatório da superfície cerebral. Quando é possível identificar uma zona epileptogênica dessa maneira, e quando sua remoção não irá causar qualquer comprometimento neurológico, a extirpação cirúrgica pode ser indicada.

Pacientes com crises parciais complexas originadas de um único lobo temporal são os candidatos cirúrgicos mais frequentes; a lobectomia temporal anterior unilateral elimina as convulsões e auras em cerca de 50% desses pacientes e reduz significativamente sua frequência em outros 25%. A hemisferectomia e a secção do corpo caloso algumas vezes são usadas para o tratamento da epilepsia intratável. A estimulação vagal esquerda demonstrou reduzir a frequência das crises em até 50% dos adultos e das crianças com epilepsia refratária. Os mecanismos de ação são desconhecidos, mas as respostas aferentes do vago são recebidas no núcleo do trato solitário na medula e projetam-se amplamente.

A estimulação magnética transcraniana e a estimulação cerebral profunda são tratamentos experimentais em evolução.

Convulsões múltiplas ou estado de mal epiléptico

1. **Tratamento precoce** – O estado de mal epiléptico é uma emergência médica devida a seu potencial para causar lesão cerebral irreversível e morte.
   a. Deve-se assegurar imediatamente que a via aérea do paciente esteja permeável, e o paciente deve ser posicionado para evitar a aspiração do conteúdo gástrico.
   b. Os exames laboratoriais listados na **Tabela 12-5** devem ser solicitados sem demora.
   c. Dextrose (50 mL de solução a 50%) deve ser administrada por via intravenosa.
   d. Meningite e encefalite devem ser cogitadas, em especial se houver febre e presença de sinais meníngeos, e uma punção lombar deve ser realizada (se indicada). Os pacientes também devem ser submetidos a uma punção lombar se a causa das convulsões não tiver sido determinada, a não ser que existam sinais de aumento da pressão intracraniana ou de disfunção cerebral focal. Uma **pleocitose pós-ictal** é detectável no líquido cerebrospinal (LCS) em cerca de 2% dos pacientes com uma única convulsão tônico-clônica generalizada (e em cerca de 15% dos pacientes com estado de mal epiléptico) na ausência de infecção. A contagem de leucócitos pode ser de até 80/μL, com predomínio de polimorfonucleares ou mononucleares. O teor sorológico de proteína pode estar levemente aumentado, mas a concentração de glicose é normal e a coloração de Gram é negativa. A pleocitose pós-ictal se resolve em 2 a 5 dias.
2. **Tratamento medicamentoso para o controle das convulsões** – Todo esforço deve ser feito para estabelecer um diagnóstico etiológico preciso, para que seja possível iniciar o tratamento do distúrbio subjacente. Como a atividade convulsiva generalizada pode, por si só, lesionar o cérebro caso persista por mais de 30 minutos, o tratamento medicamentoso para cessar as convulsões deve ser instituído imediatamente. Um esboço sobre o rápido controle farmacológico de convulsões múltiplas é apresentado na **Tabela 12-6**.
3. **Tratamento da hipertermia** – As consequências fisiológicas do estado de mal epiléptico estão relacionadas com o aumento da atividade motora e com os níveis elevados de catecolaminas circulantes; elas incluem hipertermia (elevação da temperatura para 42 a 43°C na ausência de infecção), acidose láctica (pH < 7,00) e leucocitose no sangue periférico (elevação para 30.000 células/mL). Estes desarranjos desaparecem após o cessamento das convulsões. Somente a hipertermia, da qual se sabe que aumenta o risco de lesão cerebral por estado de mal epiléptico, requer uma atenção específica.

   A hipertermia grave deve ser tratada com uma manta de refrigeração e, se necessário, com indução de uma paralisia motora com agente bloqueador neuromuscular. Uma hipertermia leve ou moderada (38°C), que não requer uma intervenção específica, pode durar 24 a 48 horas após o cessamento da convulsão. A acidose láctica melhora espontaneamente em uma hora e não deve ser tratada. Uma infecção deve ser excluída.

Tabela 12-5 Avaliação emergencial de convulsões seriadas ou estado de mal epiléptico

O tratamento com anticonvulsivantes deve ser instituído imediatamente (Tabela 12-6), enquanto são tomadas as medidas a seguir.
Sinais vitais: Pressão arterial: exclui encefalopatia e choque Temperatura: exclui hipertermia Pulso: exclui arritmia cardíaca com risco à vida
Coleta de sangue venoso para glicemia, cálcio, eletrólitos, estudos de função hepática e renal, hemograma completo, taxa de hemossedimentação e toxicologia
Inserção de um cateter intravenoso
Administração de glicose (50 mL de dextrose a 50%) por via intravenosa
Obtenção de qualquer história disponível
Exame físico rápido, especialmente em busca de: Sinais de traumatismo Sinais de irritação meníngea ou infecção sistêmica Papiledema Sinais neurológicos focais Evidência de doença metastática, hepática ou renal
Gasometria de sangue arterial
Punção lombar, a não ser que a causa das convulsões já tenha sido determinada ou na presença de sinais neurológicos focais ou sinais de hipertensão intracraniana
EEG
Cálculo da osmolaridade do soro: 2 (concentração de sódio no soro) + (glicose no soro/20) + (ureia no soro/3); variação normal, 270 a 290 mOsm/L
Coleta de uma amostra de urina para toxicologia

SUSPENSÃO DE ANTICONVULSIVANTES

Os pacientes (geralmente crianças) com epilepsia e que não apresentaram crises enquanto estiveram medicados por 2 a 5 anos podem desejar a suspensão de medicamentos anticonvulsivantes. Em pacientes com

Tabela 12-6 Tratamento medicamentoso do estado de mal epiléptico em adultos

Fármaco	Dosagem/via de administração	Vantagens/desvantagens/complicações
Lorazepam ou	0,1 mg/kg IV a uma taxa não superior a 2 mg/min	Ação rápida. Meia-vida eficaz de 15 minutos para o diazepam e de 14 horas para o lorazepam. Depressão respiratória abrupta ou hipotensão em 5%, especialmente quando administrados em combinação. Recorrência de crise em 50% dos pacientes; portanto, é necessário adicionar um fármaco de manutenção (fosfenitoína, fenitoína ou fenobarbital).
Diazepam ou	10 mg IV durante dois minutos	
Diazepam gel	0,2 mg/kg por via retal	
Passar imediatamente para fosfenitoína ou fenitoína		
Fosfenitoína ou fenitoína	1.000 a 1.500 mg (20 mg/kg) IV a 150 mg/min em solução salina ou dextrose 1.000 a 1.500 mg (20 mg/kg) lentamente a uma taxa não superior a 50 mg/min (não pode ser administrada em solução de dextrose)	Pico da concentração sérica 10 a 20 minutos após infusão IV. Pouca ou nenhuma depressão respiratória. Níveis de fármacos no cérebro terapêuticos depois de ser completada a infusão. Eficaz como fármaco de manutenção. Podem ocorrer hipotensão e arritmias cardíacas.
Se as convulsões persistirem, pode ser administrada outra dose de fosfenitoína ou fenitoína, 10 mg/kg; se as convulsões persistirem, passar imediatamente para o fenobarbital		
Fenobarbital	1.000 a 1.500 mg (20 mg/kg) IV lentamente (50 mg/min)	Pico de nível cerebral dentro de 30 minutos. Eficaz como fármaco de manutenção. Depressão respiratória e hipotensão são comuns em doses mais elevadas. (Entubação e apoio ventilatório devem estar imediatamente disponíveis.)
Se o fármaco acima não for eficaz, passar imediatamente para anestesia geral		
Propofol ou	1 a 2 mg/kg IV em *bolus* e 2 a 10 mg/kg/h como infusão	Intubação e apoio ventilatório necessários. A hipotensão é um fator limitante. Vasopressores podem ser necessários para manter a pressão arterial (dopamina até 10 μg/kg/min).
pentobarbital ou	15 mg/kg IV lentamente, seguidos de 0,5 a 4 mg/kg/h	
midazolam	0,2 mg/kg IV lentamente, seguidos de 0,75 a 10 μg/kg/min	

IV, via intravenosa.

uma inteligência normal e um exame neurológico normal, o risco de recorrência de convulsões pode ser de 25%. Os fatores de risco para recorrência incluem lentificações ou espículas no EEG (o risco máximo é a presença de ambas). Quando os anticonvulsivantes são retirados, é feita a retirada de um medicamento de cada vez, com redução gradual e lenta da dose durante cerca de seis semanas. Recorrências de convulsões foram relatadas em aproximadamente 20% das crianças e 40% dos adultos depois da retirada da medicação; nesse caso, a medicação antes usada deve ser reinstituída nos níveis que foram eficazes anteriormente.

COMPLICAÇÕES DA EPILEPSIA E DO TRATAMENTO ANTICONVULSIVANTE

Complicações da epilepsia

Quando o diagnóstico da epilepsia é feito, o paciente deve ser advertido para não trabalhar perto de máquinas em movimento ou em grandes altitudes, além de ser alertado sobre os riscos de nadar desacompanhado. A questão sobre dirigir veículos motorizados também deve ser abordada. Muitos governos estaduais americanos* exigem a notificação quando é feito um diagnóstico de epilepsia.

Efeitos colaterais de fármacos anticonvulsivantes

Os efeitos colaterais do tratamento com fármacos anticonvulsivantes estão resumidos na **Tabela 12-7**. Todos os fármacos anticonvulsivantes podem levar a **discrasias sanguíneas**, mas a carbamazepina e o ácido valproico foram associados com a mais alta incidência de **toxicidade** hematológica e **hepática**. Por isso, um hemograma completo e testes de função hepática devem ser realizados antes da administração desses fármacos e em intervalos periódicos durante todo o tratamento. *Os autores recomendam a realização desses exames duas vezes nas primeiras semanas a meses e, depois, a cada 6 ou 12 meses.* A carbamazepina deve ser suspensa caso a contagem de neutrófilos caia abaixo de 1.500/mL ou quando existe suspeita de anemia aplásica. O ácido valproico deve ser suspenso caso ocorram sintomas de

* N. de R.T.: No Brasil, a notificação não é obrigatória.

Tabela 12-7 Efeitos colaterais dos fármacos anticonvulsivantes

Fármaco	Relacionados ao fármaco	Idiossincrático
Fenitoína	Diplopia Ataxia Hirsutismo Características faciais grosseiras Polineuropatia Osteoporose Anemia megaloblástica Sedação	Erupção cutânea Febre Hiperplasia linfoide Disfunção hepática Discrasia sanguínea Síndrome de Stevens-Johnson Hiperplasia gengival
Carbamazepina	Diplopia Ataxia Osteoporose Hiponatremia	Erupção cutânea Discrasia sanguínea Disfunção hepática Síndrome de Stevens-Johnson
Oxcarbamazepina	Hiponatremia	Erupção cutânea
Fenobarbital	Sedação Insônia Distúrbio de comportamento Diplopia Ataxia	Erupção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson
Ácido valproico	Desconforto intestinal Tremor Sedação Ganho de peso Perda de cabelos Trombocitopenia	Disfunção hepática Edema periférico Pancreatite
Etossuximida	Desconforto intestinal Sedação Ataxia Cefaleia	Erupção cutânea Discrasia sanguínea
Clonazepam	Sedação Diplopia Ataxia Distúrbio comportamental Sialorreia	
Gabapentina e pregabalina	Tontura Fadiga Sensação de drogado Ganho de peso	
Lamotrigina	Tontura Ataxia Insônia Diplopia	Erupção cutânea em 1 a 2% (frequência aumentada no tratamento concomitante com ácido valproico e reduzida pela redução gradual da dose) Síndrome de Stevens-Johnson
Vigabatrina	Sedação Vertigem Psicose	Contração visual periférica (irreversível)
Topiramato	Anorexia Lentidão mental Parestesia Ansiedade	Cálculos renais Glaucoma
Tiagabina	Tontura Sedação Náusea	Erupção
Zonisamida	Tontura Anorexia	Nefrolitíase Erupção cutânea
Ezogabina	Tontura Sonolência	Confusão Retenção urinária

hepatotoxicidade como náuseas, vômito, anorexia ou icterícia. A lamotrigina tem uma incidência de 1:1.000 de síndrome de Stevens-Johnson nas primeiras oito semanas. A maioria dos fármacos anticonvulsivantes (especialmente barbitúricos) afeta a função cognitiva em algum grau, mesmo em doses terapêuticas.

Interação com outros fármacos

Vários fármacos alteram a absorção ou o metabolismo de anticonvulsivantes quando administrados concomitantemente. As alterações nos níveis de anticonvulsivantes estão resumidas na **Tabela 12-8**. Alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, primidona, fenitoína, fenobarbital, topiramato, felbamato e oxcarbazepina) induzem o sistema do citocromo P450, que pode levar a uma redução da eficácia dos contraceptivos orais.

Epilepsia e tratamento anticonvulsivante na gestação

1. **Efeitos teratogênicos da epilepsia** – A incidência de natimortos, microcefalia, retardo mental e distúrbios convulsivos está aumentada em crianças nascidas de mães epilépticas.
2. **Efeitos teratogênicos do tratamento anticonvulsivo** – A terapia anticonvulsivante durante a gestação também está associada com uma frequência maior do que a normal de malformações congênitas – especialmente fenda palatina, lábio leporino e anomalias cardíacas. Tais malformações são cerca de duas vezes mais comuns em filhos de mães epilépticas medicadas do que de mães epilépticas não medicadas; no entanto, como as pacientes com epilepsia mais grave têm

Tabela 12-8 Algumas interações dos principais fármacos anticonvulsivantes

Fármaco	Níveis aumentados por	Níveis diminuídos por
Fenitoína	Benzodiazepínicos Cloranfenicol Dissulfiram Etanol Isoniazida Fenilbutazona Sulfonamidas Topiramato Trimetoprim Varfarina Zonisamida	Carbamazepina Fenobarbital Piridoxina Vigabatrina
Carbamazepina	Eritromicina Felbamato[1] Isoniazida Propoxifeno Ácido valproico	Fenobarbital Fenitoína Oxcarbamazepina Zonisamida
Fenobarbital	Primidona Ácido valproico	–
Ácido valproico	–	Topiramato Tiagabina Lamotrigina Fenitoína Carbamazepina
Etossuximida	Ácido valproico	–
Clonazepam	–	–
Gabapentina	–	–
Lamotrigina	Ácido valproico	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
Vigabatrina	–	–
Topiramato	–	Carbamazepina Fenitoína Ácido valproico
Tiagabina	–	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital
Zonisamida	Lamotrigina	Carbamazepina Fenitoína
Ezogabina	–	Fenitoína Carbamazepina

[1]Os níveis do composto original estão diminuídos, mas os níveis do metabólito ativo aumentam.

maior probabilidade de tratamento, é difícil saber se o maior fator de risco é a epilepsia ou seu tratamento.

3. **Diferenças na teratogênese entre os anticonvulsivantes** – Entre os anticonvulsivantes mais comumente usados, o ácido valproico e, em algum grau, a carbamazepina estão associados com uma incidência aumentada de defeitos do tubo neural (2 e 0,5%, respectivamente). Fenobarbital e fenitoína têm certo risco teratogênico, mas a extensão do risco é controversa. Os riscos fetais dos anticonvulsivantes mais recentes ainda são desconhecidos.
4. **Deficiência de folato** – Vários anticonvulsivantes podem reduzir o nível sérico de folatos. Como a deficiência de ácido fólico está associada com defeitos do tubo neural, todas as mulheres em idade fértil e que tomam fármacos antiepilépticos devem receber uma suplementação de folato (1 mg/dia).
5. **Retirada dos anticonvulsivantes antes da gravidez** – Quando uma paciente epiléptica que não teve convulsões por vários anos está cogitando uma gravidez, deve ser feita uma avaliação para determinar quais fármacos anticonvulsivantes podem ser retirados com segurança antes da concepção. Diferente das crises tônico-clônicas generalizadas, as crises parciais e de ausência representam pouco risco para o feto, podendo ser possível tolerar o controle imperfeito destas convulsões durante a gravidez, para evitar a exposição fetal ao fármaco. Se o tratamento anticonvulsivante é mantido durante a gravidez, é melhor manter o tratamento com um fármaco único que tenha mostrado ser eficaz para as convulsões da paciente, usando-se uma dose que evite a toxicidade clínica. O estado de mal epiléptico é tratado como descrito anteriormente para pacientes não grávidas.
6. **Níveis dos anticonvulsivantes na gestação** – Os níveis plasmáticos dos fármacos anticonvulsivantes podem **diminuir** durante a gestação, em decorrência do aumento do metabolismo de fármacos da paciente; isso pode requerer doses mais altas do medicamento para manter o controle das convulsões. Por isso, é importante monitorar os níveis dos anticonvulsivantes nesse cenário.

PROGNÓSTICO

Após uma convulsão única não provocada, somente um terço da metade dos pacientes apresentará uma recorrência (ou seja, desenvolverá epilepsia). Se ocorrer uma segunda convulsão, no entanto, a taxa de recorrência chega perto de 75% e, portanto, os anticonvulsivantes devem ser iniciados. Com tratamento apropriado com medicamentos anticonvulsivantes, as convulsões podem ser bem controladas, embora nem sempre eliminadas, na maioria dos pacientes epilépticos. No início do tratamento, os pacientes devem ser avaliados em intervalos de alguns meses, para o monitoramento da frequência das convulsões e a realização dos ajustes das doses.

SÍNCOPE

Síncope é a perda episódica da consciência, associada com perda do tônus postural. A fisiopatologia é distinta daquela apresentada pelas convulsões, envolvendo hipoperfusão global cerebral ou do tronco cerebral. As causas mais comuns de síncope são apresentadas na **Tabela 12-9**.

SÍNCOPE VASOVAGAL (DESMAIO SIMPLES)

A síncope vasovagal ocorre em todos os grupos etários. Os fatores precipitantes incluem estimulação emocional, dor, visão de sangue, fadiga, instrumentação médica, perda sanguínea ou permanência em pé e se movimentando durante períodos prolongados. Reduções na pressão arterial e na frequência cardíaca mediadas pelo vago se combinam para produzir hipoperfusão do SNC e síncope subsequente. A isquemia cerebral pode resultar em breves movimentos tônico-clônicos. Os episódios vasovagais em geral começam enquanto o paciente está em pé ou sentado e, raramente, em uma posição horizontal (p. ex., durante flebotomia ou inserção de dispositivo intrauterino). Um pródromo com duração de 30 a 60 segundos geralmente precede a síncope e pode incluir cansaço, bocejos, tonturas, náuseas, palidez, sudorese, salivação, visão turva e taquicardia.

Tabela 12-9 Causas comuns de síncope e sua prevalência

	Porcentagem de pacientes
Causas neuralmente mediadas	
Vasovagal	8 a 41
Situacionais Micção Defecação Deglutição Tosse	1 a 8
Síncope do seio carotídeo	0,45
Hipotensão ortostática	4 a 10
Redução da ejeção cardíaca Obstrução do fluxo	1 a 8
Arritmias	4 a 38
Doenças neurológicas e psiquiátricas	3 a 32
Desconhecidas	13 a 41

De Simon RP. Syncope. In: Goldman & Ausiello, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:2687-2691. Adaptada de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003.

O paciente, que então perde a consciência e cai no chão, encontra-se pálido e diaforético, e apresenta dilatação pupilar. A respiração continua. Os olhos permanecem abertos, e os globos oculares estão virados para cima. A bradicardia substitui a taquicardia quando a consciência é perdida. Durante a inconsciência, podem ocorrer movimentos anormais, em particular se o paciente permanecer em uma posição relativamente vertical; esses movimentos são principalmente tônicos ou em opistótono, mas uma atividade semelhante a convulsões tônico-clônicas ocasionalmente é observada, podendo levar a um diagnóstico errôneo de epilepsia. A incontinência urinária também pode ocorrer.

O paciente recupera a consciência muito rapidamente (20 a 30 segundos) depois de assumir a posição horizontal, mas pode apresentar nervosismo, tontura, cefaleia, náuseas, palidez e sudorese residual, podendo referir necessidade de evacuar. Um estado confusional pós-ictal, com desorientação e agitação, não ocorre ou é muito breve (< 30 segundos). A síncope pode recorrer, especialmente se o paciente fica em pé nos 30 minutos seguintes.

Tranquilização do paciente e recomendações para evitar os fatores precipitantes realmente são o único tratamento necessário.

A síncope vasovagal recorrente (atualmente denominada **síncope neurocardiogênica** ou **neuralmente mediada**) pode ser diagnosticada durante o *tilt-test.* A bradicardia e a hipotensão podem ser melhoradas por expansão de volume (fludrocortisona, 0,1 a 1 mg/dia), por bloqueio β-adrenérgico, ou com o inibidor seletivo da recaptação da serotonina, a paroxetina (10 a 40 mg/dia); a estimulação artificial é ineficaz.

SÍNCOPE CARDIOVASCULAR

Uma causa cardiovascular é sugerida quando a síncope ocorre em uma posição reclinada, durante ou após exercício físico, ou em um paciente com doença cardíaca conhecida. Perda de consciência relacionada à doença cardíaca é decorrente de uma queda abrupta na ejeção cardíaca, com hipoperfusão cerebral resultante. Tal disfunção cardíaca pode resultar de parada cardíaca, distúrbios do ritmo (bradiarritmias ou taquiarritmias), obstrução do fluxo ou ejeção cardíaca, *shunts* intracardíacos da direita para a esquerda, aneurismas dissecantes de aorta ou embolia pulmonar aguda (**Tabela 12-10**).

PARADA CARDÍACA

Parada cardíaca (fibrilação ventricular ou assistolia) decorrente de qualquer causa irá resultar em perda da consciência em 3 a 5 segundos, se o paciente estiver

Tabela 12-10 Causas cardiovasculares da síncope

Parada cardíaca
Arritmias cardíacas
Taquiarritmias
Supraventricular
Taquicardia atrial paroxística
Flutter atrial
Fibrilação atrial
Taquicardia juncional acelerada
Ventricular
Taquicardia ventricular
Fibrilação ventricular
Prolapso de valva mitral (síndrome do clique sistólico)
Síndromes do intervalo QT longo
Bradiarritmias
Bradicardia sinusal
Parada sinusal
Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau
Insuficiência ou mau funcionamento de marca-passo implantado
Síndrome do seio doente (síndrome taquicardia-bradicardia)
Toxicidade por fármacos (p. ex., digitálicos, quinidina, procainamida, propanolol, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, potássio)
Obstrução do influxo cardíaco
Mixoma ou trombo atrial esquerdo
Estenose mitral
Pericardite constritiva ou tamponamento cardíaco
Miocardiopatias restritivas
Pneumotórax hipertensivo
Obstrução do fluxo cardíaco
Estenose aórtica
Estenose pulmonar
Miocardiopatia hipertrófica
Aneurisma dissecante de aorta
Doença vascular pulmonar grave
Hipertensão pulmonar
Embolia pulmonar aguda

em pé, ou em 15 segundos, se o paciente estiver reclinado. Se a duração da hipoperfusão cerebral aumentar, pode-se observar atividade semelhante à convulsão, além de incontinência fecal e urinária.

TAQUIARRITMIAS

Taquiarritmias supraventriculares

As taquiarritmias supraventriculares (**taquicardia atrial ou juncional,** ***flutter*** **atrial** ou **fibrilação atrial**) podem ser paroxísticas ou crônicas.

Frequências cardíacas mais rápidas do que 160 a 200/min reduzem a ejeção cardíaca pela redução do período de enchimento ventricular ou pela indução de uma isquemia miocárdica. Taquicardia prolongada de 180 a 200 batimentos ou mais por minuto irá produzir síncope em 50% das pessoas normais na postura ereta; em pacientes com doença cardíaca congênita, uma frequência cardíaca de 135/min pode comprometer a ejeção cardíaca o suficiente para induzir a perda da consciência. Pacientes com disfunção do nódulo sinusal podem desenvolver bradicardia profunda ou até mesmo assistolia ao final das taquiarritmias. O diagnóstico é feito quando as arritmias são demonstradas durante um episódio sintomático. Um eletrocardiograma (ECG) contínuo ou uma monitoração do paciente com Holter portátil podem ser necessários; monitores de eventos desencadeados pelo paciente no início dos sintomas podem ser particularmente úteis.

Taquiarritmias ventriculares

As taquiarritmias ventriculares (**taquicardia ventricular** ou **contrações ventriculares** multiformes, frequentes ou bigeminadas **prematuras**) são encontradas na monitoração por ECG prolongada em alguns pacientes com síncope. A síncope associada com taquicardia ventricular é caracterizada por um pródromo muito breve (< 5 segundos). A duração da síncope e a duração da arritmia estão intimamente ligadas. Contrações ventriculares prematuras frequentes ou repetitivas por si só não costumam coincidir com os sintomas sincopais, mas são preditivas de morte súbita.

Prolapso de valva mitral

O prolapso de valva mitral (**síndrome do clique sistólico**) é um distúrbio comum, associado com arritmias supraventriculares e ventriculares, e com síncope em uma pequena porcentagem dos pacientes. Outros sintomas incluem dor torácica não relacionada ao exercício, dispneia e fadiga. Arritmias ventriculares graves e bradicardia profunda podem ocorrem. O ECG pode ser normal ou apresentar alterações inespecíficas de onda ST-T, ou contrações ventriculares prematuras frequentes. O diagnóstico é feito por ecocardiografia.

Síndrome do QT longo

A síndrome congênita do intervalo QT longo consiste em arritmias ventriculares paroxísticas (frequentemente *torsades de pointes*), síncope e morte súbita; essa síndrome é herdada de modo autossômico recessivo, associada com surdez, ou de modo autossômico dominante, sem surdez associada. Os genes implicados na síndrome do QT longo incluem canais de potássio (*KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*), canais de sódio (*SCN4B*, *SCN5A*), canais de cálcio (*CACNA13*), uma quinase proteína âncora 9 (*AKAP9*), anquirina 2 (*ANK2*), caveolina 3 (*CAV3*) e α-1 sintrofina (*SNTA1*). Também podem ocorrer casos esporádicos. Quinidina, hipocalcemia

e hipocalemia também podem produzir prolongamento de QT. Casos hereditários podem responder a β-bloqueadores.

BRADIARRITMIAS

Doença do nódulo sinoatrial

A doença do nódulo sinoatrial (p. ex., a **síndrome do seio doente**) pode causar síncope com bradicardia sinusal profunda, pausas sinusais prolongadas ou parada sinusal com ritmo atrial lento, e escape juncional ou idioventricular. A condição pode ser herdada como distúrbio autossômico recessivo ou dominante, causado por mutações nos genes de sub-unidade alfa (*SCN5A*) do canal de Na^+ voltagem-dependente tipo V e nos genes do canal de K^+ tipo 4 (*HCN4*), respectivamente. Os pacientes devem ser prontamente avaliados por um cardiologista, pois um marca-passo permanente é necessário em alguns casos. Na **síndrome taquicardia-bradicardia**, uma forma de síndrome do seio doente, podem ocorrer ambos os tipos de arritmia.

Bloqueio cardíaco completo

O bloqueio cardíaco completo (**bloqueio atrioventricular de terceiro grau**) é uma causa comum de bradiarritmia, levando à síncope. Anormalidades permanentes da condução atrioventricular são facilmente percebidas em um ECG de rotina, mas anormalidades de condução intermitentes podem não estar presentes em um traçado aleatório. Um intervalo PR normal em um ECG obtido após um episódio não exclui o diagnóstico de bloqueio cardíaco completo transitório.

Os pacientes com síncope e bloqueio cardíaco completo ou presumido devem ser imediatamente hospitalizados. Pacientes com infartos miocárdicos inferiores agudos têm alto risco de bloqueio atrioventricular.

OBSTRUÇÃO DO INFLUXO CARDÍACO

Mixomas atriais ou ventriculares e **trombos** atriais geralmente se apresentam com eventos embólicos, mas também podem produzir uma obstrução de influxo ou de ejeção ventricular esquerda, que resulta em uma redução súbita da ejeção cardíaca, seguida de síncope. Uma história de síncope que ocorre com mudança postural é clássica, mas incomum. A ecocardiografia pode confirmar o diagnóstico. A remoção cirúrgica do mixoma está indicada.

Quando existe **pericardite constritiva** ou **tamponamento pericárdico**, qualquer manobra ou fármaco que reduza a frequência cardíaca ou o retorno venoso pode resultar em ejeção cardíaca inadequada súbita e síncope.

OBSTRUÇÃO DO FLUXO CARDÍACO

Estenose aórtica

Perda de consciência decorrente de estenose aórtica grave, congênita ou adquirida, geralmente ocorre após exercício e costuma estar associada com dispneia, angina e sudorese. A fisiopatologia pode envolver insuficiência ventricular aguda, resultando em hipoperfusão coronária e fibrilação ventricular subsequente, ou aumento súbito na pressão ventricular esquerda, que estimula barorreceptores, levando à vasodilatação periférica. A ecocardiografia pode ajudar a confirmar o diagnóstico.

A estenose aórtica sintomática requer uma troca valvar sem tratamento. A sobrevida após uma síncope por estenose aórtica é de 18 meses a 3 anos.

Estenose pulmonar

Uma estenose pulmonar grave pode produzir síncope, especialmente após o exercício. Um processo hemodinâmico similar àquele que ocorre na estenose aórtica é responsável pelo quadro clínico.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

A miocardiopatia hipertrófica compreende um grupo de miocardiopatias congênitas, herdadas como distúrbios autossômicos dominantes de gravidade variável. Muitos genes diferentes foram implicados. Os sintomas geralmente começam entre a segunda e a quarta década de vida. A dispneia é a queixa mais comum de apresentação, mas a síncope ocorre em 30% dos pacientes, sendo a queixa de apresentação em 10% dos casos. A síncope se desenvolve caracteristicamente durante o exercício, mas também podem ocorrer episódios ortostáticos e pós-tosse. A síncope pode ser decorrente de obstrução do fluxo ventricular esquerdo, obstrução do influxo ou arritmias transitórias. O diagnóstico pode ser confirmado por ecocardiografia. O propanolol pode controlar os sintomas.

ANEURISMA DISSECANTE DE AORTA

Cerca de 5 a 10% dos pacientes com dissecções aórticas agudas apresentam síncope isolada; outras anormalidades neurológicas podem ou não estar presentes. Em 15% dos pacientes, a dissecção é indolor.

HIPERTENSÃO PULMONAR E EMBOLIA PULMONAR

A síncope, muitas vezes durante o exercício, pode ser o sintoma de apresentação da hipertensão pulmonar. Uma história de dispneia aos exercícios é comum, e a gasometria mostra hipoxemia, mesmo em repouso.

A síncope é o sinal de apresentação em cerca de 20% dos pacientes que apresentam embolia pulmonar maciça. Após a recuperação, esses pacientes costumam se queixar de dor torácica pleurítica, dispneia e apreensão. Taquicardia, hipotensão, taquipneia e hipoxemia arterial frequentemente acompanham esses grandes êmbolos.

SÍNCOPE CEREBROVASCULAR

A doença cerebrovascular (Capítulo 13) é uma causa frequentemente suspeitada, mas na realidade é uma causa incomum de inconsciência episódica.

INSUFICIÊNCIA DA ARTÉRIA BASILAR

Ataques isquêmicos transitórios da artéria basilar em geral ocorrem após a sexta década de vida. O complexo sintomático de diplopia, vertigem, disfagia, disartria, diversos sintomas sensoriais ou motores, ataques de queda e cefaleias occipitais sugere isquemia difusa do tronco cerebral. Os ataques normalmente são de início súbito e duração breve (segundos a minutos), mas, quando a consciência é perdida, a recuperação é prolongada (30 a 60 minutos ou mais). A inconsciência isolada, sem outros sintomas de isquemia de tronco cerebral, raramente é decorrente de insuficiência de artéria basilar. Dois terços dos pacientes apresentam ataques recorrentes e, eventualmente, podem ocorrer acidentes vasculares cerebrais em cerca de um quinto dos casos. O tratamento é discutido no Capítulo 13.

SÍNDROME DO ROUBO SUBCLÁVIO

A síndrome do roubo subclávio resulta de uma estenose subclávia ou da artéria inominada que causa fluxo sanguíneo retrógrado na artéria vertebral, desviando o fluxo do tronco cerebral e levando à hipoperfusão. O grau da estenose subclávia que irá produzir sintomas é variável, mas mesmo estenoses pequenas (~40%) podem causar a síndrome em alguns pacientes. Quase sempre é possível verificar uma diferença entre a pressão arterial medida nos dois braços; uma redução média de 45 mmHg pode ser encontrada na pressão sistólica no braço suprido pelo vaso estenosado. Na suspeita desse diagnóstico, arteriografia e correção cirúrgica podem estar indicadas.

ENXAQUECA

A síncope ocorre em ~10% dos pacientes com enxaqueca durante a cefaleia, frequentemente ocorrendo durante o ato de levantar rapidamente para uma posição em pé, sugerindo que a perda da consciência seja decorrente de hipotensão ortostática. Em alguns pacientes, a **enxaqueca basilar** dá origem a sintomas similares àqueles dos ataques isquêmicos transitórios da artéria basilar. O tratamento com medicamentos contra enxaqueca (Capítulo 6) costuma ser eficaz na prevenção dos ataques.

DOENÇA DE TAKAYASU

A doença de Takayasu, algumas vezes denominada **arterite sem pulso***, é uma panarterite dos grandes vasos, sendo mais comum em mulheres asiáticas. Os sintomas de hipoperfusão cerebral, como distúrbios visuais, confusão e síncope são proeminentes. Os fatores precipitantes incluem realizar exercício, ficar em pé ou movimentar a cabeça. O exame revela pulsos braquiais diminuídos ou ausentes, com pressões sanguíneas baixas em ambos os braços. A taxa de hemossedimentação está moderadamente elevada no estágio agudo. Um tratamento com corticosteroides está indicado.

SÍNCOPE DO SEIO CAROTÍDEO

A síncope do seio carotídeo é incomum. Os homens são duas vezes mais afetados que as mulheres, e a maioria dos indivíduos afetados tem mais de 60 anos. Os fármacos conhecidos como predisponentes à síncope do seio carotídeo incluem propanolol, digital e metildopa. Pressão sobre o seio carotídeo por um colarinho apertado, uma massa cervical, linfonodos cervicais aumentados em tamanho ou um tumor pode causar estimulação vagal, que inibe os nódulos cardíacos sinoatrial e atrioventricular, reduzindo o tônus vascular simpático. A bradicardia resultante ou a hipotensão sistêmica podem, então, produzir síncope; também podem ocorrer síncopes cardioinibitórias ou vasodepressivas puras.

A síncope do seio carotídeo pode ser erroneamente diagnosticada quando os sintomas resultam da compressão de uma artéria carótida contralateral normal sobre uma artéria carótida interna ocluída. Sob essas circunstâncias, a compressão transitória unilateral interrompe toda a circulação cerebral anterior. A realização de massagem do seio carotídeo na tentativa de diagnosticar síncope do seio carotídeo em pacientes com doença aterosclerótica carotídea traz consigo um risco de embolização de material ateromatoso e, portanto, não é recomendada.

HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A hipotensão ortostática ocorre mais em homens que em mulheres, sendo mais comum na sexta e na

* N. de T.: A doença de Takayasu também é conhecida como doença sem pulso.

sétima década de vida. No entanto, ela também pode ocorrer em adolescentes. A perda da consciência geralmente ocorre quando o paciente levanta rapidamente para uma posição em pé, permanece em pé sem se movimentar por um período prolongado (especialmente após o exercício), ou fica de pé após um longo período reclinado (especialmente pessoas mais idosas).

Muitas condições podem produzir hipotensão ortostática (**Tabela 12-11**), que geralmente resulta de **hipovolemia** ou **disfunção autonômica**. A última condição também pode ser decorrente de fármacos, neuropatia autonômica ou distúrbios do SNC afetando as vias simpáticas no hipotálamo, no tronco cerebral ou na medula espinal.

A hipotensão ortostática também pode ser uma característica de distúrbios neurovegetativos. A **hipotensão ortostática idiopática** está associada com degeneração isolada dos neurônios simpáticos pós-ganglionares. Na **síndrome de Shy-Drager**, a degeneração de neurônios simpáticos pré-ganglionares ocorre em combinação com sinais parkinsonianos, piramidais, cerebelares ou de neurônio motor inferior. Esses distúrbios são discutidos no Capítulo 11.

O diagnóstico de hipotensão ortostática é estabelecido pela demonstração de uma queda na pressão arterial de, no mínimo, 20 mmHg na pressão sistólica ou 10 mmHg na pressão diastólica, quando o paciente muda da posição deitada para a posição em pé por três minutos. Em casos duvidosos, pode ser necessário um teste de inclinação da mesa. Um exame físico geral e neurológico detalhado, além de exames laboratoriais (hematócrito, sangue oculto nas fezes, glicemia, eletrólitos no soro, FTA-ABS, estudos da condução nervosa), deve ser feito para determinar a causa do distúrbio.

Qualquer medicação que possa ser responsável deve ser suspensa, se possível, e o paciente deve ser instruído a levantar gradualmente, erguer a cabeça da cama em etapas e usar meias elásticas de apoio com cintura alta. Outro tratamento é ditado pela causa específica da hipotensão.

A fludrocortisona, um mineralocorticoide potente, tem sido eficaz em casos idiopáticos e em pacientes diabéticos, em doses iniciais de 0,1 mg/dia por via oral, aumentadas gradualmente, se necessário, até 1 mg/dia por via oral. Seu modo de ação não é claro, mas seu benefício pode estar relacionado ao aumento da responsividade à noradrenalina circulante, assim como ao aumento do volume plasmático. Alternativamente, pode ser usado o agonista de receptor α-adrenérgico, midodrina (iniciando com 2,5 mg 2 a 3 vezes ao dia).

Tabela 12-11 Causas da hipotensão ortostática

Hipovolemia ou hemorragia
Insuficiência suprarrenal
Hipotensão induzida por fármacos
Antidepressivos (tricíclicos)
Anti-hipertensivos
Bromocriptina
Diuréticos
Levodopa
Inibidores da monoaminoxidase
Nitroglicerina
Fenotiazinas
Sildenafila
Polineuropatias
Neuropatia amiloide
Neuropatia diabética
Síndrome de Guillain-Barré
Neuropatia da porfiria
Outros distúrbios neurológicos
Hipotensão ortostática idiopática
Esclerose múltipla
Parkinsonismo (doença de Parkinson e demência com corpúsculos de Lewy)
Tumor de fossa posterior
Síndrome de Shy-Drager
Traumatismo da medula espinal com paraplegia
Simpatectomia cirúrgica
Siringomielia/siringobulbia
Tabes dorsalis
Encefalopatia de Wernicke
Falência da bomba cardíaca
Repouso prolongado no leito

CAUSAS DIVERSAS DE SÍNCOPE

SÍNCOPE POR HIPERVENTILAÇÃO

A hiperventilação é uma causa frequente de desmaio ou tontura, mas raramente culmina em síncope. Os sintomas mais comuns incluem tonturas, respiração curta e ofegante, adormecimento perioral e formigamentos, além de espasmos musculares. Os sintomas resultam da **hipocapnia**, que produz vasoconstrição cerebral e hipoperfusão do SNC. Os pacientes normalmente têm entre 20 e 40 anos, e as mulheres costumam ser mais afetadas que os homens. O distúrbio em geral é benigno, sendo a ansiedade um fator precipitante importante, mas causas cardiopulmonares graves de hiperventilação ou dispneia subjetiva devem ser excluídas. Os sintomas comumente ocorrem na posição deitada, o que pode ser útil do ponto de vista diagnóstico. Os pacientes relatam períodos de inconsciência prolongada, mas, quando isso é questionado mais detalhadamente, raramente comprova-se a veracidade dessa queixa. A hiperventilação, a pedido do examinador, muitas vezes reproduz os sintomas.

SÍNCOPE POR TOSSE

A síncope por tosse (tussiva) ocorre principalmente em homens de meia-idade com doença pulmonar obstrutiva crônica, mas também foi relatada em crianças. A tosse, que não precisa ser prolongada, precede imediatamente a inconsciência. A síncope por tosse pode ocorrer enquanto o paciente se encontra em posição supina. Sintomas prodrômicos estão ausentes, e a duração da inconsciência é breve – frequentemente dura somente alguns segundos. Uma história de episódios similares é comum, e os sintomas podem ser reproduzidos solicitando ao paciente que tussa. A causa pode ser uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, decorrente de aumento da pressão intracraniana, que resulta da transmissão do aumento da pressão intratorácica para o compartimento intracraniano, pelo LCS ou pelas conexões venosas. A condição geralmente é benigna, e não existe tratamento específico, exceto fármacos antitussígenos, como dextrometorfano.

SÍNCOPE MICCIONAL

A síncope miccional ocorre quase exclusivamente em homens, provavelmente decorrente da posição em pé para urinar. Os episódios podem ocorrer imediatamente antes, durante ou após a micção. Os episódios têm maior probabilidade de ocorrer à noite, após permanência durante longo tempo deitado dormindo, e são decorrentes de um acúmulo de sangue periférico, associado a uma bradicardia vagalmente induzida. Urinar na posição sentada geralmente elimina os sintomas.

NEURALGIA GLOSSOFARÍNGEA

A neuralgia glossofaríngea (Capítulo 6) é uma síndrome rara, caracterizada por dor intermitente, agoniante e paroxística, localizada junto ao pilar tonsilar ou, ocasionalmente, junto ao meato auditivo externo. A dor é desencadeada pelo contato ou pelo movimento dos pilares tonsilares, principalmente durante a deglutição ou a fala. A síncope resulta da ativação de um arco reflexo glossofaríngeo-vagal, produzindo uma bradiarritmia transitória, que leva à hipoperfusão cerebral. Carbamazepina, 400 a 1.000 mg/dia por via oral, deve prevenir a dor e a bradicardia na maioria dos pacientes.

SÍNCOPE PSICOGÊNICA

Síncope psicogênica é um diagnóstico de exclusão, sendo muitas vezes feito erroneamente. Características sugestivas são falta de qualquer pródromo, possível benefício secundário, posturas e movimentos bizarros, palidez ausente e um período prolongado de aparente falta de responsividade. Crises psicogênicas raramente ocorrem quando o paciente está sozinho e raramente estão associadas com incontinência ou lesão. A maioria dos pacientes é jovem ou tem uma história bem documentada de distúrbio de conversão. Na ausência de uma história como esta, o diagnóstico após a terceira década de vida é suspeito.

Durante a inconsciência psicogênica, o EEG é normal, sem a lentificação que costuma ocorrer com hipoperfusão cerebral e que segue episódios de inconsciência decorrentes de uma convulsão. O teste calórico (Capítulo 3), que produz nistagmo em pacientes conscientes e desvio tônico do olho em pacientes inconscientes, pode distinguir a não responsividade psicogênica de um coma causado por uma lesão metabólica ou estrutural.

REFERÊNCIAS

Convulsões – geral

Beyenburg S, et al. Acute confusion or altered mental status: consider nonconvulsive status epilepticus. *Gerontology.* 2007;53:388-396.

Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med.* 2001; 344:1145.

Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med.* 2003; 349:1257-1266.

Dulac O, et al. Early seizures: causal events or predisposition to adult epilepsy? *Lancet Neurol.* 2007;6:643-651.

Duncan JS, et al. Adult epilepsy. *Lancet.* 2006;367:1087-1100.

Glauser TA, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362:790-799.

Jetter GM, Cavazos JE. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol.* 2008;28:336-341.

Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:348-354.

Sillanpää M, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med.* 1998;338:1715-1722.

Sisodiya S. Etiology and management of refractory epilepsies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:320-330.

Theodore WH. The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. *Epilepsy Behav.* 2010;19:118-120.

Convulsões – etiologia

American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics.* 2011;127:389-394.

Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:719-725.

Brodie MJ, et al. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 2009;8:1019-1030.

Brust JC. Seizures and substance abuse: treatment considerations. *Neurology.* 2006;67(suppl 4):S45-S48.

D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:731-735.
Delanty N, et al. Medical causes of seizures. *Lancet*. 1998; 352:383-390.
Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav.* 2009;15:92-97.
Kurtz Z, et al. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study. *BMJ*. 1998;316:339-342.
Ryvlin P, et al. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology*. 2006;67(suppl 4):S3-S9.
Shorvon S. The treatment of status epilepticus. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:165-170.
Tetrault JM, O'Connor PG. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2008;24:767-788.
Verity CM, et al. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1998;338:1723-1728.
Zenenberg RD, et al. Hyponatremia: evaluation and management. *Hosp Pract.* 2010;38:89-96.

Convulsões – tratamento

Anonymous: the Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neuro-trauma and Critical Care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. *J Neurotrauma*. 2000;17:549-553.
Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistent temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA*. 2008;300:2497-2505.
Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet.* 2009;373:1105-1110.
Collins NS, Shapiro RA, Ramsay RE. Elders with epilepsy. *Med Clin North Am*. 2006;90:945-966.
French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med.* 2008;359:166-176.
Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362:790-799.
Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Semin Neurol*. 2007;27:453-459.
Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010;362: 2185-2193.
Krauss G, Theodore WH. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy Behav.* 2010;19:188-190.
Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69:1996-2007.
Kuzniecky R, Devinsky O. Surgery insight: surgical management of epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:673-681.
Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011; 365:919-926.
Leeman BA, Cole AJ. Advancements in the treatment of epilepsy. *Annu Rev Med*. 2008;59:503-523.
Loring DW; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009;360:1597-1605.
Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62:375-381.
Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M. SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016-1026.
Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M. SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1000-1015.
Meador KJ, et al. Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009;360:1597-1605.
Mølgaard-Nielsen D, Hyiid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011;305:1996-2002.
Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ*. 2006;332:339-342.
Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:159-164.
Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol*. 2008;7:57-69.
Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:22-25.
Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2007;62:327-334.

Síncope – geral

Brenner RP. Electroencephalography in syncope. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:197-209.
Hood R. Syncope in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:351-361.
Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994; 36:233-237.
Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1997;126:989-996.
Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 2: unex-

plained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1997;127:76-86.

Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet*. 2001;357:348-353.

Saqr L, Kumar MM. Neurocardiogenic syncope in the obstetric patient. *Anaesthesia*. 2007;62:79-84.

Schnipper JL, Kapoor WN. Diagnostic evaluation and management of patients with syncope. *Med Clin North Am*. 2001;85:423-456.

Smars PA, Decker WW, Shen WK. Syncope evaluation in the emergency department. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:44-48.

Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*. 2009;132: 2630-2642.

Síncope – vasovagal

Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2224-2229.

Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1227-1230.

Tan MP, Parry SW. Vasovagal syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:599-606.

Síncope – cardiovascular

Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. *Am J Med*. 1995;98:365-373.

Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced arrhythmia. *Circulation*. 2010;122:1426-1435.

Kühne M, Schaer B, Moulay N, Sticherling C, Osswald S. Holter monitoring for syncope: diagnostic yield in different patient groups and impact on device implantation. *QJM*. 2007;100:771-777.

Síncope – hipotensão Ortostática

Freeman R. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358:615-624.

Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*. 2007;9:817-822.

Síncope – síncope do seio carotídeo

Dey AB, Kenny RA. Drop attacks in the elderly revisited. *QJM*. 1997;90:605.

Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation*. 1996;93:1411-1416.

Síncope – cerebrovascular

Delaney CP, Couse NF, Mehigan D, Keaveny TV. Investigation and management of subclavian steal syndrome. *Br J Surg*. 1994;81:1093-1095.

Franco Folino A. Cerebral autoregulation and syncope. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;50:49-80.

Koudstaal PJ, Algra A, Pop GA, Kappelle LJ, van Latum JC, van Gijn J. Risk of cardiac events in atypical transient ischaemic attack or minor stroke. The Dutch TIA Study Group. *Lancet*. 1992;340:630-633.

Síncope – diversas causas

Evans RW. Neurologic aspects of hyperventilation syndrome. *Semin Neurol*. 1995;15:115-125.

Ferrante L, Artico M, Nardacci B, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A. Glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope. *Neurosurgery*. 1995;36:58-63.

Mattle HP, Nirkko AC, Baumgartner RW, Sturzenegger M. Transient cerebral circulatory arrest coincides with fainting in cough syncope. *Neurology*. 1995;45:498-501.

West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2007;100:763-769.

13 Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é a quarta causa principal de morte nos EUA (depois de doença cardíaca, câncer e doença pulmonar crônica) e o distúrbio neurológico incapacitante mais comum. Nos EUA, ocorrem cerca de 750.000 novos casos e 150.000 mortes por AVC a cada ano.

A incidência de AVC aumenta com a idade, sendo que cerca de dois terços de todos os AVCs ocorrem em pessoas com mais de 65 anos; a incidência é um pouco maior em homens do que em mulheres, sendo maior em afrodescendentes do que em brancos. Os fatores de risco modificáveis para o AVC consistem em hipertensão sistólica ou diastólica, fibrilação atrial, diabetes, dislipidemia e falta de atividade física (**Tabela 13-1**). A incidência de AVC diminuiu nas últimas décadas, principalmente em decorrência da melhora no tratamento da hipertensão.

Os fatores genéticos também parecem ser importantes na patogênese dos AVCs, embora a causa da maioria dos AVCs provavelmente seja multifatorial, envolvendo influências poligênicas e ambientais. Vários distúrbios mendelianos, dos quais a maioria consiste em distúrbios raros, apresentam o AVC como uma das principais manifestações; alguns desses distúrbios, nos quais o gene afetado foi identificado, estão listados na **Tabela 13-2**.

Tabela 13-1 Fatores de risco bem documentados para acidente vascular cerebral[1]

Fatores de risco não modificáveis
Idade avançada Sexo masculino Baixo peso ao nascer Etnia afrodescendente História familiar de acidente vascular cerebral
Fatores de risco modificáveis
Vasculares   Hipertensão (PA > 140 mmHg sistólica ou 90 mmHg diastólica)   Tabagismo   Estenose de carótida assintomática (> 60% diâmetro)   Doença arterial periférica
Cardíacos   Fibrilação atrial (com ou sem doença valvar)   Insuficiência cardíaca congestiva   Doença cardíaca coronariana
Endócrinos   Diabetes melito   Tratamento hormonal na pós-menopausa (estrogênio ± progesterona)   Uso de contraceptivos orais
Metabólicos   Dislipidemia   Colesterol total elevado (20%)   Colesterol HDL baixo (< 40 mg/dL)   Obesidade (especialmente abdominal)
Hematológicos   Anemia falciforme
Estilo de vida   Sedentarismo

PA, pressão arterial; HDL, lipoproteína de alta densidade, de *high-density lipoprotein*.

[1]Os fatores de risco modificáveis menos bem documentados incluem enxaqueca com aura, síndrome metabólica, consumo elevado de álcool (≥ 5 drinques por dia), abuso de drogas, distúrbios respiratórios do sono, hiper-homocisteinemia, vários marcadores de hipercoagulação (p. ex., anticardiolipina ou anticorpo antifosfolipídeo), várias condições ou marcadores inflamatórios (p. ex., doença periodontal ou proteína C-reativa) e diversas infecções sistêmicas (p. ex., *Chlamydia pneumoniae* ou citomegalovírus).

Dados de Goldstein LB, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO

O **AVC** é uma síndrome marcada por quatro características principais:

1. **Início súbito** – O início súbito dos sintomas é documentado pela história.
2. **Envolvimento focal do sistema nervoso central** – O local de envolvimento do sistema nervoso central é sugerido pela natureza dos sinais e sintomas, delineados mais precisamente pelo exame neurológico e confirmado por exames de imagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]).
3. **Ausência de resolução rápida** – A duração do déficit neurológico é documentada na história. No passado, a definição-padrão de AVC exigia que os déficits persistissem por pelo menos 24 horas, para distinguir um AVC de um ataque isquêmico transitório (discuto mais adiante). No entanto, qualquer indicação temporal é arbitrária, e o ataque isquêmico transitório geralmente melhora dentro de uma hora.
4. **Causa vascular** – Uma causa vascular pode ser inferida a partir do início agudo dos sintomas e, muitas vezes, a partir da idade do paciente, da presença de fatores de risco para AVC e da ocorrência de sinais e sintomas que podem ser atribuídos ao território de determinado vaso sanguíneo cerebral. Quando isso é confirmado pelos exames de imagem, podem ser feitas outras investigações para identificar uma etiologia mais específica, como trombose arterial, êmbolo cardiogênico ou distúrbio de coagulação.

INÍCIO AGUDO

Os AVCs começam abruptamente. Os déficits neurológicos podem ser máximos no início, como costuma

Tabela 13-2 Alguns distúrbios monogênicos associados com acidente vascular cerebral

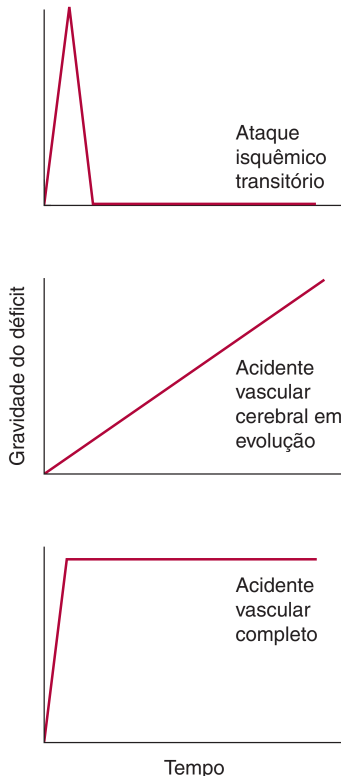
Distúrbio	Gene	Proteína	Hereditariedade	Tipo de AVC
Angiopatia amiloide	*APP*	Proteína precursora amiloide β A4	AD	HIC
Angiopatia amiloide	*BRI*	Proteína integral de membrana 2B	AD	Isquêmico
Angiopatia amiloide	*CST3*	Cistatina 3	AD	HIC
Síndrome da tortuosidade arterial	*SLC2A10*	Família de transportador de soluto 2, membro 10	AR	Isquêmico
Doença dos pequenos vasos cerebrais com hemorragia	*COL4A1*	Colágeno tipo IV, cadeia α-1	AD	HIC
CADASIL	*NOTCH3*	Notch-3	AD	Isquêmico
CARASIL	*HTRA1*	HTRA serina peptidase 1	AR	Isquêmico
Malformações cavernosas cerebrais 1	*KRIT1*	*KREV interaction trapped 1*	AD	HIC
Malformações cavernosas cerebrais 2	*CCM2*	Malcavernina	AD	HIC
Malformações cavernosas cerebrais 3	*PDCD10*	Morte celular programada 10	AD	HIC
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV	*COL3A1*	Colágeno tipo III, cadeia α-1	AD	Isquêmico (dissecção arterial), HSA aneurismática
Doença de Fabry	*GLA*	α-Galactosidase A	XLR	Isquêmico
Teleangiectasia hemorrágica hereditária	*ENG*	Endoglina	AD	Isquêmico (embólico)
Trombofilia hereditária	*PROC*	Proteína C	AD	Isquêmico
Trombofilia hereditária	*PROS1*	Proteína S	AD	Isquêmico
Homocistinúria	*CBS*	Cistationina β-sintase	AR	Isquêmico
Homocistinúria	*MTHFR*	Metilenotetraidrofolato-redutase	AR	Isquêmico
Acidemia isovalérica	*IVD*	Isovaleril-CoA-desidrogenase	AR	HIC
Acidúria metilmalônica	*MUT*	Metilmalonil-CoA-mutase	AR	HIC, isquêmico
Síndrome de Marfan	*FBN1*	Fibrilina 1	AD	Isquêmico
MELAS	Vários genes mitocondriais		M	Isquêmico
MERRF	Vários genes mitocondriais		M	Isquêmico
Doença de moyamoya 5	*ACTA2*	Actina do músculo liso vascular	AD	Isquêmico
Doença do rim policístico	*PKD1*	Policistina 1	AD	HSA aneurismática
Acidemia propiônica	*PCCA, PCCB*	Propionil-CoA-carboxilase, α ou β	AR	HIC, isquêmico
Vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral	*TREX1*	3′Exonuclease reparadora 1	AD	Isquêmico
Anemia falciforme	*HBB*	Hemoglobina β	AR	Isquêmico
Amiloidose hereditária relacionada à transtiretina	*TTR*	Transtiretina	AD	Isquêmico

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; CADASIL, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (de *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*); CARASIL, arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (de *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*); HIC, hemorragia intracraniana; M, materna (mitocondrial); MELAS, miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes ao acidente vascular cerebral; MERRF, encefalopatia mitocondrial com fibras vermelhas rasgadas, de *mitochondrial encephalopathy with ragged red fibers*; HSA, hemorragia subaracnóidea; XLR, recessiva ligada ao X, de *X-linked recessive*.
Dados de Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) e Tournier-Lasserve E. New players in the genetics of stroke. *N Engl J Med.* 2002;347:1711-1712.

ocorrer no AVC embólico, ou podem progredir durante segundos a horas (ou, ocasionalmente, dias), como pode ocorrer com a trombose arterial progressiva ou a embolia recorrente.

Um AVC que esteja progredindo ativamente, como consequência de um distúrbio vascular subjacente (mas não em decorrência do edema cerebral associado), ou que tenha progredido há poucos minutos, é denominado **AVC em evolução** ou **progressivo** (**Figura 13-1**).

É provável que déficits cerebrais focais que se desenvolvam lentamente (durante semanas a meses) não sejam decorrentes de AVCs, sendo mais sugestivos de outro processo, como tumor ou doença inflamatória ou degenerativa.



▲ **Figura 13-1** Evolução temporal de eventos isquêmicos cerebrais. Um ataque isquêmico transitório (AIT) produz déficits neurológicos que se resolvem completamente dentro de um curto período, geralmente em uma hora. Um AVC em evolução ou um AVC progressivo causa déficits que continuam a piorar, mesmo que o paciente seja avaliado. Um AVC completo é definido pela presença de déficits persistentes, que podem ser estáveis ou estão melhorando quando o paciente é avaliado; isso não implica, necessariamente, que todo o território vascular esteja afetado ou que não tenha ocorrido melhora desde seu início.

ENVOLVIMENTO FOCAL

O AVC focal produz sinais e sintomas que se correlacionam com a área cerebral suprida pelo vaso sanguíneo afetado.

Em um **AVC isquêmico** (discutido mais detalhadamente adiante), a oclusão de um vaso sanguíneo interrompe o fluxo sanguíneo para uma região cerebral específica, interferindo com as funções neurológicas dependentes da região, levando a um padrão de déficits mais ou menos estereotipado.

A **hemorragia** produz um padrão menos previsível de envolvimento focal, pois complicações como aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, compressão de tecido e vasos cerebrais, ou dispersão do sangue pelo espaço subaracnoide ou pelos ventrículos cerebrais podem comprometer a função cerebral em locais distantes da hemorragia.

Distúrbios cerebrovasculares também podem afetar o cérebro de uma maneira mais difusa, produzindo disfunção cerebral global, mas o termo AVC não deve ser aplicado a esses casos. Tais distúrbios incluem **isquemia cerebral global** (geralmente decorrente de parada cardíaca) e **hemorragia subaracnóidea** (discutida no Capítulo 6).

Na maioria dos casos de AVCs, a história e o exame neurológico fornecem informações suficientes para a localização da lesão em **um dos lados do cérebro** (p. ex., para o lado oposto da hemiparesia ou do déficit hemissensorial, ou para o lado esquerdo, caso exista uma afasia) e para a **circulação cerebral anterior ou posterior**.

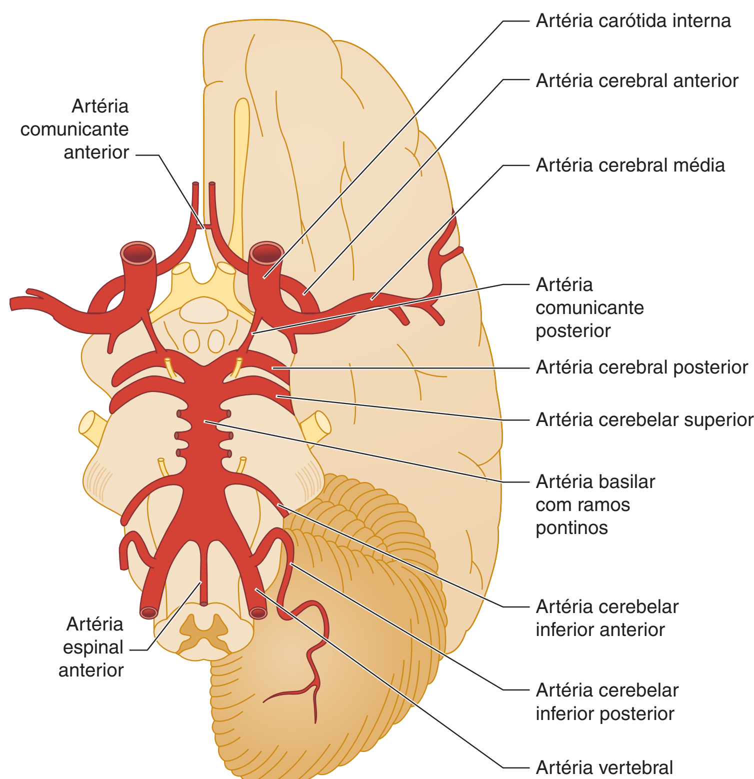
CIRCULAÇÃO ANTERIOR (CAROTÍDEA)

A circulação cerebral anterior supre a maior parte do **córtex cerebral** e a **substância branca subcortical**, os **núcleos da base** e a **cápsula interna**. Ela consiste na artéria carótida interna e seus ramos: a **artéria coroide anterior**, a **artéria cerebral anterior** e as **artérias cerebrais médias**. A artéria cerebral média, por sua vez, dá origem aos ramos **lenticuloestriados** profundos e penetrantes (**Figura 13-2**). O território específico de cada um desses vasos é apresentado na **Tabela 13-3**.

Os AVCs da circulação anterior estão comumente associados com sinais e sintomas que indicam disfunção hemisférica (**Tabela 13-4**), como **afasia**, **apraxia** ou **agnosia** (descritas no Capítulo 1). Esses AVCs frequentemente produzem hemiparesia, distúrbios hemissensoriais e defeitos do campo visual, que também podem ocorrer nos AVCs da circulação posterior.

CIRCULAÇÃO POSTERIOR (VERTEBROBASILAR)

A circulação cerebral posterior supre o **tronco cerebral**, o **cerebelo**, o **tálamo** e parte dos **lobos occipitais** e **temporais**. Ela consiste em um par de **artérias verte-**



▲ **Figura 13-2** Principais artérias cerebrais. As circulações cerebrais anterior e posterior compreendem artérias com origem anterior e posterior em relação às artérias comunicantes posteriores, respectivamente. O círculo de Willis é formado pela artéria comunicante anterior e pelas artérias cerebral anterior, carótida interna, comunicante posterior e cerebral posterior. (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy.* 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

brais, a **artéria basilar** e seus ramos: as **artérias cerebelares inferiores posteriores**, as **artérias cerebelares inferiores anteriores**, as **artérias cerebelares superiores** e as **artérias cerebrais posteriores** (Figura 13-2). A artéria cerebral posterior também fornece os ramos **talamoperfurados** e **talamogeniculados**. As áreas supridas por essas artérias estão listadas na Tabela 13-3.

Os AVCs da circulação posterior produzem sinais e sintomas de disfunção do tronco cerebral (Tabela 13-4), incluindo **coma**, **ataques de queda** (colapso súbito sem perda da consciência), **vertigem**, **náuseas e vômitos**, **paralisias de nervo craniano**, **ataxia** e **déficits sensorimotores cruzados**, que afetam a face de um lado do corpo e os membros do outro lado. Também ocorrem hemiparesia, distúrbios hemissensoriais e déficits do campo visual, mas estes não são específicos de AVCs da circulação posterior.

DURAÇÃO DOS DÉFICITS

Os AVCs levam a déficits neurológicos persistentes. Quando os sinais e sintomas da isquemia cerebral se resolvem completamente após períodos mais curtos (em geral dentro de uma hora), usa-se o termo **ataque isquêmico transitório** (**AIT**) (Figura 13-1). AITs recorrentes com características clínicas idênticas (AITs estereotipados) geralmente são causados por trombose ou embolia que se origina dentro da circulação cerebral. AITs que diferem em caráter de evento para evento sugerem êmbolos recorrentes originados de uma fonte cardíaca. Embora os AITs, por si só, não causem disfunção neurológica duradoura, é importante reconhecê-los porque cerca de um terço dos pacientes com AITs desenvolverá um AVC dentro de cinco anos, e porque este risco pode ser reduzido com tratamento.

Em alguns casos, os déficits duram um período mais longo, mas se resolvem por completo ou quase completamente em alguns dias; o termo *déficit neurológico isquêmico reversível* (RIND, de *reversible ischemic neurologic deficit*) ou *AVCs menores* algumas vezes são usados para descrever estes eventos.

ORIGEM VASCULAR

Apesar de hipoglicemia, outros distúrbios metabólicos, trauma e convulsões poderem produzir déficits

Tabela 13-3 Territórios das principais artérias cerebrais

Artéria	Território
Circulação anterior	
Ramos da artéria carótida interna	
Coroide anterior	Hipocampo, globo pálido, cápsula interna inferior
Cerebral anterior	Córtex frontal medial e parietal e substância branca subjacente, corpo caloso anterior
Cerebral média	Córtex frontal lateral, parietal, occipital e temporal e substância branca subjacente
Ramos lentículo-estriados	Núcleo caudado, putame, cápsula interna superior
Circulação posterior	
Ramos da artéria vertebral	
Cerebelar inferior posterior	Medula, cerebelo inferior
Ramos da artéria basilar	
Cerebelar inferior anterior	Ponte média e inferior, cerebelo anterior
Cerebelar superior	Ponte superior, mesencéfalo inferior, cerebelo superior
Cerebral posterior	Córtex medial e temporal e substância branca subjacente, corpo caloso posterior, mesencéfalo superior
Ramos tálamo-perfurados	Tálamo
Ramos tálamo-geniculados	Tálamo

focais do sistema nervoso central que iniciam subitamente e duram pelo menos 24 horas; o termo AVC é usado apenas quando tais eventos são causados por doenças vasculares.

O processo patológico subjacente no AVC pode ser uma **isquemia** ou **hemorragia**, que geralmente se origina de uma lesão arterial. A isquemia foi responsável por cerca de 90% e a hemorragia por 10% dos AVCs em casos americanos e europeus típicos. Nem sempre é possível distinguir entre isquemia e hemorragia a partir da história e do exame neurológico, mas a TC e a RM permitem um diagnóstico definitivo.

ISQUEMIA

A interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro priva neurônios, glia e células vasculares do substrato glicose e do oxigênio. A menos que o fluxo sanguíneo seja restaurado prontamente, isso leva à morte isquêmica do tecido cerebral (**infarto**) dentro do **núcleo isquêmico**, em que o fluxo normalmente é inferior a 20% do normal. O padrão de morte celular depende da gravidade da isquemia. Com uma isquemia leve, como na parada cardíaca com reperfusão, a **vulnerabilidade seletiva** de certas populações neuronais resulta em sua perda preferencial. Uma isquemia mais grave produz **necrose neuronal seletiva**, na qual todos os neurônios da glia morrem, mas as células gliais e vasculares são preservadas. Uma isquemia completa e permanente, como ocorre no AVC, causa uma **pan-necrose**, afetando todos os tipos celulares. Se o paciente sobreviver, esta necrose leva, finalmente, a lesões cerebrais cavitárias crônicas.

Nos locais em que a isquemia é incompleta (20 a 40% do normal), como na **região fronteiriça** ou na **zona de penumbra isquêmica** que circunda o núcleo de uma região cerebral isquêmica, a lesão celular é potencialmente reversível, e a sobrevivência celular pode ser prolongada. No entanto, a menos que o fluxo sanguíneo seja restaurado (por recanalização do vaso ocluído ou circulação colateral a partir de outros vasos), as células que apresentam lesão reversível também começam a morrer, e o infarto se expande. A morte do tecido penumbral está associada com um resultado clínico ruim.

Edema cerebral é outro fator determinante do resultado de um AVC. A isquemia leva ao edema vasogênico, quando o líquido do compartimento intravascular vaza para o parênquima cerebral. O edema costuma ser máximo em cerca de 2 a 3 dias após o AVC, podendo ser suficientemente grave para causar herniação cerebral e óbito.

Tabela 13-4 Sinais e sintomas de isquemia da circulação anterior e posterior

Sinal ou sintoma	Incidência (%)[1]	
	Anterior	Posterior
Cefaleia	25	3
Alteração da consciência	5	16
Afasia[2]	20	0
Defeito de campo visual	14	22
Diplopia[2]	0	7
Vertigem[2]	0	48
Disartria	3	11
Ataques de queda[2]	0	16
Hemi ou monoparesia	38	12
Déficit sensorial	33	9

[1]A maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas múltiplos.
[2]Características mais úteis para a diferenciação.
Modificada de Hutchinson EC, Acheson EJ. *Strokes: Natural History, Pathology and Surgical Treatment.* Philadelphia, PA: Saunders; 1975.

Dois mecanismos patogênicos podem produzir AVC isquêmico – trombose e embolia. No entanto, a distinção entre ambos muitas vezes é difícil ou impossível de fazer com base em motivos clínicos

Trombose

A trombose produz AVC por oclusão de grandes artérias cerebrais (em especial carótida interna, cerebral média ou basilar), de pequenas artérias penetrantes (como no AVC lacunar), de veias cerebrais ou de seios venosos. Os sintomas geralmente evoluem durante minutos a horas. AVCs trombóticos com frequência são precedidos de AITs, que tendem a produzir sintomas semelhantes, pois afetam o mesmo território de modo recorrente.

Embolia

A embolia produz AVC quando artérias cerebrais são ocluídas pela passagem distal de um trombo do coração, do arco aórtico ou das grandes artérias cerebrais. Êmbolos na circulação cerebral anterior ocluem, mais frequentemente, a artéria cerebral média ou seus ramos, pois cerca de 85% do sangue periférico são transportados por esse vaso. Êmbolos na circulação cerebral posterior geralmente se alojam no ápice da artéria basilar ou nas artérias cerebrais posteriores. AVCs embólicos produzem caracteristicamente déficits neurológicos que são máximos no início do quadro. Quando os AITs precedem os AVCs embólicos, especialmente aqueles que se originam de uma fonte cardíaca, os sintomas normalmente variam entre os ataques, pois territórios vasculares diferentes estão afetados.

HEMORRAGIA

A hemorragia pode interferir com a função cerebral por meio de vários mecanismos, incluindo a destruição ou a compressão do tecido cerebral e a compressão de estruturas vasculares, levando a isquemia secundária e edema. A hemorragia intracraniana é classificada por sua localização como intracerebral, subaracnóidea, subdural ou epidural; todas essas hemorragias – exceto a subdural – costumam ser causadas por sangramento arterial.

Hemorragia intracerebral

A hemorragia intracerebral causa sintomas ao comprimir tecido adjacente (podendo, assim, produzir isquemia local) e, em menor extensão, ao destruir células. Diferente do AVC isquêmico, a hemorragia intracerebral tende a causar cefaleia mais grave e depressão da consciência, assim como déficits neurológicos que não correspondem à distribuição de um vaso sanguíneo isolado.

Hemorragia subaracnóidea

A hemorragia subaracnóidea leva à disfunção cerebral pela elevação da pressão intracraniana, bem como exercendo efeitos tóxicos (ainda pouco conhecidos) sobre o sangue subaracnóidea ou o tecido cerebral. Além disso, a hemorragia subaracnóidea pode ser complicada por vasoespasmo (levando à isquemia), novo sangramento, extensão do sangue para dentro do tecido cerebral (produzindo um hematoma intracerebral), ou hidrocefalia. Essa hemorragia geralmente se apresenta com dor de cabeça, e não tanto com déficits neurológicos focais; ela é discutida no Capítulo 6.

Hemorragia subdural ou epidural

A **hemorragia subdural** ou **epidural** produz uma lesão de massa, que pode comprimir o cérebro subjacente. Essas hemorragias costumam ser de origem traumática e geralmente se apresentam com cefaleia ou alteração da consciência. Como seu reconhecimento é mais crítico no cenário do coma, as hemorragias subdural e epidural são discutidas no Capítulo 3.

ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da isquemia cerebral focal é complexa, pois envolve um processo que se desenvolve durante um período, afeta o cérebro de modo não uniforme e tem como alvo múltiplos tipos celulares. No entanto, foram identificados vários mecanismos subjacentes potencialmente importantes. Esses mecanismos não se excluem mutuamente e, em muitos casos, podem mesmo se reforçar. Alguns mecanismos podem provocar seu maior impacto precocemente, enquanto outros o fazem mais tarde durante a evolução do AVC. Além disso, alguns contribuem com a lesão isquêmica, enquanto outros promovem a sobrevivência ou o reparo tecidual.

MECANISMOS DE LESÃO

Insuficiência energética

Os neurônios dependem do metabolismo oxidativo para gerar grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*), necessárias para manter suas altas demandas energéticas. A redução do fluxo sanguíneo interfere com o fornecimento de dois substratos essenciais para esse processo – oxigênio e glicose – levando à queda dos níveis de ATP. As células são capazes de compensar essa deficiência parcialmente, por meio da geração de ATP por uma via alternativa, oxigênio-dependente, ou seja, a glicólise (conversão de glicose em piruvato e lactato). No

entanto, sem reperfusão imediata, esta estratégia é inadequada; as células deixam de funcionar normalmente e podem morrer. Como outros mecanismos de lesão, a insuficiência energética é mais acentuada no núcleo da isquemia, sendo menos acentuada na zona de penumbra circundante.

Gradientes iônicos

Uma das utilidades mais importantes da energia gerada pelas células é a manutenção dos gradientes iônicos transmembrana. Com a insuficiência energética, esses gradientes são dissipados. A Na^+-K^+-ATPase, que é responsável por cerca de dois terços do gasto energético neuronal, sendo responsável pela manutenção de altas contrações intracelulares de K^+, deixa de fazê-lo. Consequentemente, o K^+ vaza das células e despolariza células adjacentes, ativando os canais iônicos voltagem-regulados, o influxo de Ca^{2+} e a liberação de neurotransmissores. Níveis elevados de K^+, juntamente com o glutamato (ver adiante), também parecem causar uma disseminação da depressão cortical, um fenômeno elétrico associado com despolarização neuronal e astrocitária, que consome energia e pode aumentar o infarto.

Desregulação do cálcio

O Ca^{2+} é mantido a níveis citoplasmáticos baixos por meio de vários mecanismos de sequestro e extrusão. A elevação do K^+ extracelular leva à despolarização da membrana e desencadeia a entrada de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+}, canais de glutamato voltagem-sensitivos e receptor-controlados, e canais receptores potenciais transitórios. O Ca^{2+} também entra por canais iônicos ácido-sensíveis ativados por H^+ produzidos por glicólise. O aumento do Na^+ intracelular que resulta da perda da atividade da Na^+-K^+-ATPase faz o permutador Na^+-Ca^{2+}, que normalmente exporta Ca^{2+} das células contra o seu gradiente de pressão, passar a operar de modo reverso, importando Ca^{2+}. Além disso, o Ca^{2+} induz a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

Com o aumento dos níveis de Ca^{2+}, a capacidade de tamponamento das organelas (mitocôndria e retículo endoplasmático) e das proteínas de ligação de Ca^{2+} é superada. Proteases catabólicas, lipases e nucleases são ativadas, a função mitocondrial é comprometida e as vias de morte celular são mobilizadas.

Excitotoxicidade

O termo *excitotoxicidade* refere-se aos efeitos patogênicos dos neurotransmissores excitatórios, especialmente o glutamato, sobre os neurônios centrais. A isquemia promove uma excitotoxicidade pela estimulação da liberação sináptica (induzida por despolarização) do glutamato neuronal, liberando glutamato pela captação reversa do glutamato astrocítico, e ativação dos canais de glutamato voltagem-sensitivos e receptor-controlados. Os receptores primariamente envolvidos na excitotoxicidade são os receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA)-preferencial ionotrópicos, especialmente aqueles que são extrassinápticos e que contêm uma subunidade NR2B. Por outro lado, acredita-se que os receptores sinápticos NMDA estejam envolvidos na neurotransmissão normal glutamato-mediada.

O influxo de Ca^{2+} por canais NMDA receptor-acoplados contribui com a desregulação de Ca^{2+} descrita anteriormente. Além disso, esta via de entrada de Ca^{2+} está estreitamente ligada à ativação de óxido nítrico-sintase neuronal (NOS1, de *nitric oxide synthase*), que gera o transmissor gasoso (gasotransmissor), óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*). O NO neuronalmente derivado contribui com a lesão nitrosativa, como será descrito mais adiante. Em contraste, o NO gerado pela óxido nítrico-sintase endotelial (NOS3) confere uma proteção da isquemia, pelo menos parcialmente, por suas propriedades vasodilatadoras.

Lesão oxidativa e nitrosativa

Alguns dos efeitos tóxicos da isquemia são mediados pela produção de espécies altamente reativas contendo oxigênio (ROS, de *reactive oxygen-containing species*) e nitrogênio (RNS, de *reactive nitrogen-containing species*). Estas incluem ânion superóxido (O_2^-) e NO, que podem se combinar para gerar peroxinitrito ($ONOO^-$). Como esses compostos contêm oxigênio, acredita-se que atuem principalmente durante a fase de reperfusão que segue a isquemia. Seus efeitos são variados, mas incluem inibição das enzimas e do funcionamento mitocondrial, lesão do DNA, ativação dos canais iônicos, modificação covalente de proteínas e desencadeamento das vias de morte celular.

Cascatas da morte celular

A morte celular por isquemia provavelmente ocorra por vários mecanismos, dependendo parcialmente da localização e do tempo de evolução. Acredita-se que a morte celular ocorra mais rapidamente no núcleo do infarto e mais lentamente na zona de penumbra e durante a reperfusão. A morte celular rápida no núcleo isquêmico é representada pela necrose, na qual as células e as organelas se edemaciam, as membranas se rompem e os conteúdos celulares vazam para dentro do espaço extracelular. No entanto, modos mais lentos e mais regulados de morte celular (morte celular programada), que requerem energia e síntese proteica, podem predominar na zona de penumbra e durante a lesão de reperfusão.

A forma mais bem caracterizada da morte celular programada é a apoptose, que está associada com atrofia celular, formação de vesículas sem ruptura na membrana e fragmentação do DNA. A apoptose pode ser desencadeada por sinais extracelulares (via

extrínseca) ou intracelulares (via intrínseca); no AVC, predomina a via intrínseca. A morte celular por via intrínseca pode ainda ser subdividida com base na sua dependência das proteases cisteína-aspartáticas (caspases). Tanto a morte celular caspase-dependente quanto a morte celular caspase-independente envolvem principalmente as mitocôndrias. Em ambos os casos, a sobrecarga de Ca^{2+} e o movimento de proteínas proapoptóticas do citoplasma para a mitocôndria alteram a permeabilidade da membrana mitocondrial externa, permitindo a liberação adicional de fatores proapoptóticos. Na morte celular caspase-dependente, o principal fator envolvido é o citocromo C, que transloca da mitocôndria para o citoplasma, ativando a caspase-9 e, então, a caspase executora ou caspase-3. Na morte celular caspase-independente, o fator de indução da apoptose (AIF, de *apoptosis-inducing factor*) transloca da mitocôndria para o núcleo, onde promove a degradação do DNA.

Inflamação

A isquemia cerebral desencadeia uma resposta inflamatória que envolve as células residentes e as células sanguíneas do sistema imunológico. As primeiras incluem os astrócitos e a micróglia, e as últimas incluem os neutrófilos, os linfócitos e os monócitos. A inflamação começa dentro dos vasos sanguíneos, em resposta à oclusão, sendo amplificada pela morte celular dentro do parênquima cerebral. As respostas imunológicas adaptativas aparecem posteriormente durante a evolução. Os mediadores moleculares da inflamação induzida pela isquemia incluem moléculas de adesão, citocinas, quimioquinas e proteases. Embora acredite-se que a resposta inflamatória precoce à isquemia seja capaz de provocar lesão secundária, os eventos inflamatórios subsequentes podem ser neuroprotetores ou contribuir para o reparo tecidual.

MECANISMOS DE SOBREVIVÊNCIA E REPARO

Circulação colateral

A primeira linha de defesa contra a isquemia é a circulação colateral que, quando adequada, é capaz de contornar uma oclusão arterial. A circulação arterial contém numerosas vias colaterais, e a observação de que os pacientes com oclusão total de um vaso principal podem eventualmente ser assintomáticos indica que estas vias podem ser clinicamente funcionais. No entanto, o fato de o AVC ocorrer indica que isso nem sempre acontece. Exemplos de vias colaterais para o fluxo sanguíneo cerebral incluem:

1. **Oclusão bilateral da artéria vertebral** – artéria espinal anterior.
2. **Oclusão da artéria carótida comum** – artéria carótida comum contralateral via artéria carótida externa ipsilateral, ou artéria vertebral via artéria occipital ipsilateral.
3. **Oclusão da artéria carótida interna** – artéria carótida externa ipsilateral via artéria oftálmica ou círculo de Willis.
4. **Oclusão da artéria cerebral média** – artéria cerebral posterior ou anterior ipsilateral via anastomoses leptomeníngeas.

Neurotransmissores inibitórios

Como observado anteriormente, o tecido cerebral isquêmico caracteriza-se por excitação excessiva, causada por uma combinação de glutamato, K^+ extracelular e outros fatores. Isto parece melhorar na evolução precoce do AVC, pelo aumento da inibição tônica, mediada por receptores $GABA_A$ extrassinápticos. Mais tarde, no entanto, esse efeito inibitório pode ser prejudicial para a recuperação.

Resposta transcricional à hipoxia

A resposta celular à hipoxia é mediada parcialmente pela proteína-1 hipoxia-induzida (HIF1) e sua ativação transcricional de proteínas que promovem a sobrevivência celular e a recuperação tecidual. Isto inclui enzimas glicolíticas, eritropoetina (EPO) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*). Além dos seus respectivos efeitos sobre a eritropoiese e a angiogênese (discutidas mais adiante), a EPO e o VEGF também exercem efeitos protetores diretos sobre as células isquêmicas. Outras proteínas citoprotetoras, induzidas após a isquemia, incluem proteínas antiapoptóticas, fatores de crescimento e proteínas do choque térmico.

Neurogênese

Novos neurônios e astrócitos continuam a ser produzidos no cérebro adulto em pelo menos duas regiões: o giro dentado do hipocampo e a região subventricular que circunda os ventrículos laterais. A isquemia cerebral estimula a neurogênese, e algumas das células geradas migram da região subventricular para o estriado isquêmico e o córtex cerebral. A extensão na qual essas células novas podem substituir o grande número de células perdidas após um AVC provavelmente seja limitada, mas essas células podem promover a sobrevivência e o reparo do tecido cerebral isquêmico por liberação de fatores de crescimento, supressão da inflamação ou outros efeitos.

Angiogênese

A isquemia também estimula o brotamento de vasos sanguíneos existentes para melhorar o suprimento sanguíneo local, que é amplamente mediado pela resposta hipóxica discutida antes e, especificamente, pelo VEGF. Como este processo leva pelo menos

alguns dias, provavelmente tenha pouco impacto na fase aguda do AVC, mas pode ajudar a proteger contra episódios isquêmicos subsequentes.

Tolerância isquêmica

Outro mecanismo pelo qual a isquemia pode proteger contra um novo episódio isquêmico é a tolerância isquêmica. Nesse processo, a isquemia cerebral leve condiciona o tecido cerebral, tornando-o mais capaz de sobreviver a uma isquemia mais grave, caso ela ocorra após alguns dias. A tolerância isquêmica parece envolver alterações extensas na expressão de genes e de numerosos mediadores moleculares.

Mecanismos de reparo

A maioria dos pacientes se recupera em alguma extensão após um AVC, refletindo a capacidade para o reparo pós-isquêmico espontâneo e a plasticidade cerebral inata. As alterações plásticas ocorrem na região ao redor do infarto e em locais remotos, como o hemisfério cerebral contralateral, incluindo alterações na expressão do gene, aumento da excitabilidade neuronal, brotamento axonal, sinaptogênese, reorganização somatotópica e formação de novos circuitos neuronais. No entanto, nem todas essas alterações são, necessariamente, benéficas. Por exemplo, um aumento da ativação do hemisfério contralesional pode, em alguns casos, refletir simplesmente uma lesão mais grave.

PATOLOGIA

INFARTO NO TERRITÓRIO DE GRANDES VASOS

À inspeção macroscópica, um infarto recente é uma área cerebral edemaciada e amolecida, que normalmente afeta a substância branca e cinzenta. Microscopicamente, a lesão mostra alterações isquêmicas agudas nos neurônios (atrofia, microvacuolização, coloração escura), destruição de células gliais, necrose de pequenos vasos sanguíneos, interrupção dos axônios e da mielina dos nervos, e acúmulo de líquido intersticial originado de edema vasogênico. Em alguns casos, observa-se a presença de hemorragias vasculares na área infartada.

Infartos cerebrais costumam estar associados com edema cerebral, que é mais exuberante durante os primeiros 4 ou 5 dias após o início. A maioria dos óbitos que ocorrem durante a primeira semana após infarto cerebral maciço pode ser atribuída ao edema cerebral, com inchaço do hemisfério afetado, causando herniação do giro do cíngulo ipsilateral pela linha média, próximo à borda livre da foice dural, seguida por deslocamento para baixo do cérebro pela incisura tentorial.

INFARTO LACUNAR

Diferentemente dos infartos associados com vasos sanguíneos cerebrais principais, os pequenos infartos lacunares resultam de **lipo-hialinose** de vasos de baixa resistência, geralmente em pacientes com hipertensão crônica. Infartos lacunares – frequentemente múltiplos – são encontrados em cerca de 10% dos cérebros durante a necropsia. O aspecto patológico é o de pequenas cavidades, com tamanhos que variam de 0,5 a 15 mm de diâmetro.

CORRELAÇÃO CLÍNICO-ANATÔMICA

O infarto na distribuição das diferentes artérias cerebrais costuma produzir síndromes clínicas distintas. O reconhecimento dessas síndromes pode facilitar o diagnóstico anatômico e, às vezes, o diagnóstico etiológico, auxiliando assim na orientação do tratamento.

ARTÉRIA CEREBRAL ANTERIOR

Anatomia

A artéria cerebral anterior supre o córtex cerebral parassagital (**Figuras 13-3 e 13-4**), que inclui porções do córtex motor e sensoriais relacionadas com a perna contralateral e a chamada bexiga inibitória ou centro miccional.

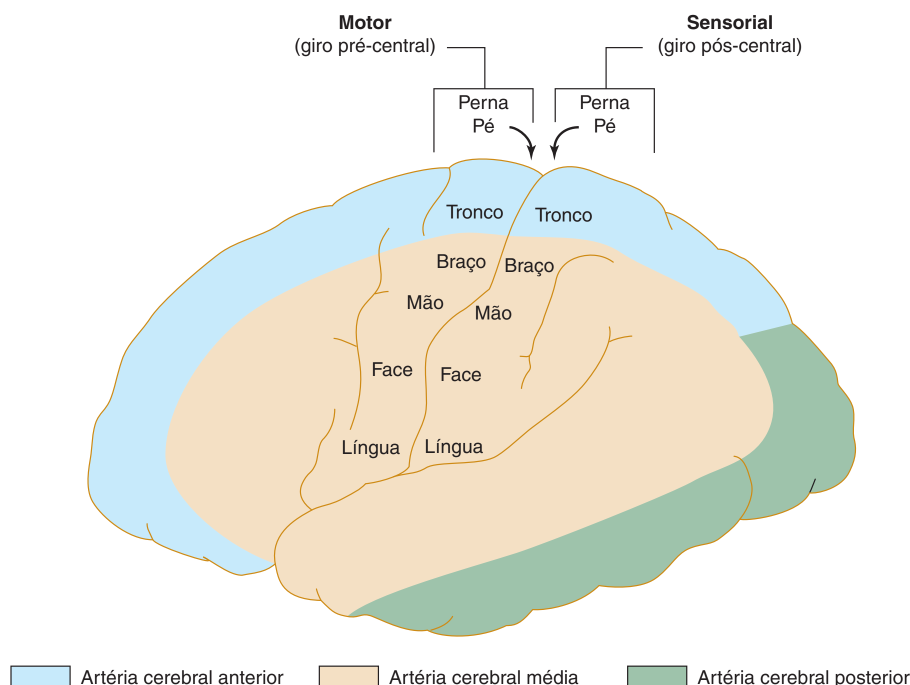
Síndrome clínica

Os AVCs da artéria cerebral anterior são incomuns, talvez porque os êmbolos dos vasos extracranianos ou do coração sejam mais aptos a entrar na artéria cerebral média de grande calibre, que recebe a maior porção do fluxo sanguíneo cerebral. Existe uma paralisia contralateral e perda sensorial afetando a perna. O controle voluntário da micção pode estar comprometido em decorrência da falta de inibição das contrações vesicais reflexas, resultando em micção.

ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Anatomia

A artéria cerebral média supre a maior parte do hemisfério cerebral remanescente e as estruturas subcorticais profundas (Figuras 13-3 e 13-4). Os ramos corticais da artéria cerebral média incluem a **divisão superior**, que supre toda a representação cortical motora e sensitiva da face, da mão e do braço, e a **área da linguagem expressiva (Broca)** do hemisfério dominante (**Figura 13-5**). A **divisão inferior** supre as radiações visuais, a região do córtex visual relacionado à visão macular e a **área da linguagem receptiva (Wernicke)** do hemisfério dominante. Os ramos **lentículo-estriados** da porção mais proximal (tronco)



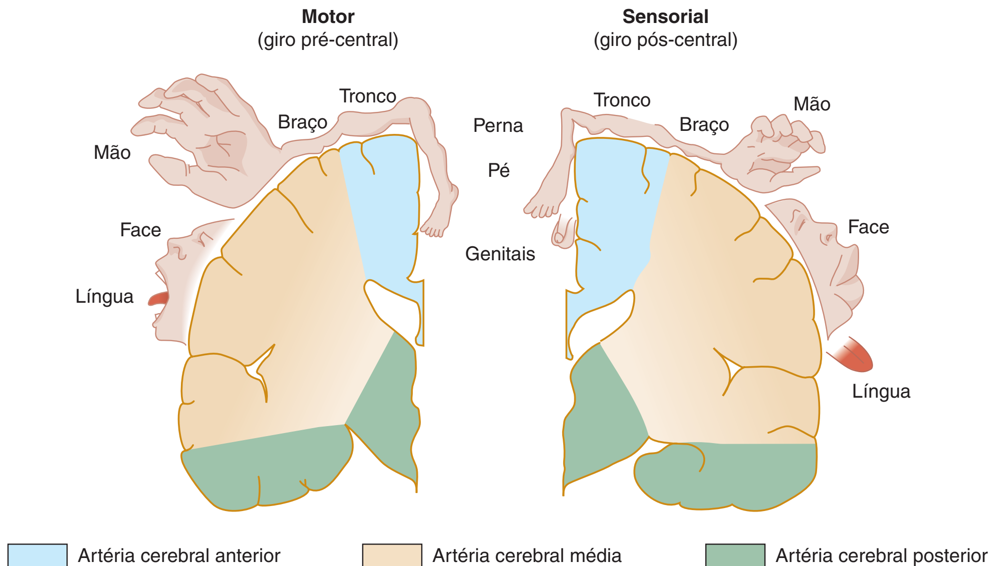
▲ **Figura 13-3** Suprimento arterial do córtex motor primário e do córtex sensorial (incidência lateral). A artéria cerebral média supre partes do córtex motor primário e do córtex sensorial relacionadas com a função da face e do braço, enquanto a artéria cerebral anterior supre partes do córtex motor primário e do córtex sensorial relacionadas com a função da perna. Isso explica por que os AVCs da artéria cerebral média afetam mais gravemente a face e o braço, enquanto os AVCs da artéria cerebral anterior afetam a perna. (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

da artéria cerebral média suprem os núcleos da base, assim como as fibras motoras relacionadas com a face, a mão, o braço e a perna, quando descem no joelho e na perna posterior da cápsula interna.

Síndrome clínica

A artéria cerebral média é o vaso mais comumente envolvido em grandes AVCs isquêmicos. Dependendo do local de envolvimento, podem ocorrer diversas síndromes clínicas.

1. **AVC da divisão superior** resulta em hemiparesia contralateral que afeta a face, a mão e o braço, mas poupa a perna, e déficit hemissensorial contralateral na mesma distribuição, mas não resulta em hemianopsia homônima. Quando o hemisfério dominante está envolvido, essas características estão combinadas com uma afasia de Broca (expressiva), que se caracteriza pelo comprometimento da linguagem expressiva, e a compreensão está intacta.
2. O **AVC da divisão inferior** é menos comum isoladamente e resulta em hemianopsia homônima contralateral, que pode ser mais densa inferiormente, funções sensoriais corticais comprometidas (p. ex., grafestesia ou estereognosia no lado contralateral do corpo) e distúrbios do pensamento espacial (p. ex., a não conscientização de que um déficit existe [anosognosia], negligência e incapacidade de reconhecer membros contralaterais, negligência do lado contralateral do espaço externo, apraxia do vestir e apraxia construtiva). Se o hemisfério dominante estiver envolvido, ocorre uma afasia de Wernicke (receptiva), que se manifesta pelo comprometimento da compreensão e da fluência, mas frequentemente com uma fala sem sentido. No comprometimento do hemisfério dominante, pode ocorrer um estado confusional agudo.
3. A **oclusão junto à bifurcação ou trifurcação da artéria cerebral média** envolve uma lesão situada no ponto onde a artéria se divide em duas (superior e inferior) ou três (superior, média e inferior) divisões principais. Essa síndrome grave de AVC combina as características do AVC das divisões superior e inferior. Suas características clínicas incluem hemiparesia contralateral e déficit hemissensorial envolvendo a face e o braço,



▲ **Figura 13-4** Suprimento arterial do córtex motor primário e do córtex sensorial (incidência coronal). (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

mais que a perna, hemianopsia homônima e – se o hemisférico dominante estiver envolvido – afasia global (uma combinação de afasia receptiva e expressiva).

4. A **oclusão do tronco da artéria cerebral média** ocorre proximal à origem dos ramos lentículo-estriados. Como todo o território da artéria está afetado, este é o AVC mais devastador entre os AVCs da artéria cerebral média. A síndrome clínica resultante é semelhante àquela observada após a oclusão junto à trifurcação, exceto pelo fato de que, adicionalmente, o infarto das fibras motoras na cápsula interna causa uma paralisia da perna contralateral. O resultado é uma hemiplegia contralateral e perda sensorial afetando a face, a mão, o braço e a perna.

ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA

Anatomia

A artéria carótida interna se origina no local onde a artéria carótida comum se divide em carótida interna e externa, na região do pescoço. Além dos seus ramos cerebral anterior e cerebral médio (discutidos previamente), a artéria carótida interna também dá origem à artéria oftálmica, que supre a retina. A gravidade dos AVCs da artéria carótida interna é altamente variável, dependendo da adequação da circulação colateral, que tende a se desenvolver para compensar uma oclusão de evolução lenta.

Síndrome clínica

A oclusão intracraniana ou extracraniana da artéria carótida interna é responsável por cerca de um quinto dos AVCs isquêmicos. Em cerca de 15% dos casos, a oclusão aterosclerótica progressiva da artéria carótida interna é precedida por AITs premonitórios ou por cegueira monocular transitória, causada por isquemia ipsilateral da artéria retiniana.

A oclusão da artéria carótida pode ser assintomática. A oclusão sintomática resulta em uma síndrome semelhante ao AVC da artéria cerebral média (hemiplegia contralateral, déficit hemissensorial e hemianopsia homônima, além de afasia, caso o hemisfério dominante esteja envolvido).

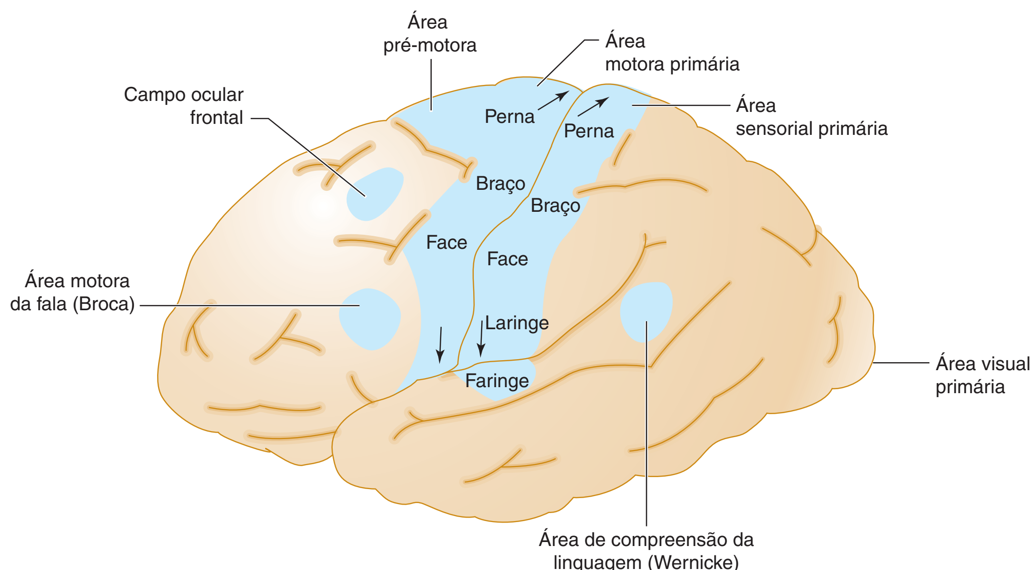
ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR

Anatomia

O par de artérias cerebrais posteriores se origina no ápice da artéria basilar (**Figura 13-6**) e supre o córtex occipital, os lobos temporais mediais, o tálamo e o mesencéfalo rostral. Os êmbolos transportados para cima da artéria basilar tendem a se alojar em seu ápice, onde podem ocluir uma ou ambas as artérias cerebrais posteriores. Subsequentemente, esses êmbolos podem se fragmentar e produzir sinais assimétricos ou irregulares de infarto da artéria cerebral posterior.

Síndrome clínica

A oclusão da artéria cerebral posterior produz uma hemianopsia homônima afetando o campo visual



▲ **Figura 13-5** Base anatômica das síndromes da artéria cerebral média. Um AVC na distribuição da artéria cerebral média causa hemiparesia afetando especialmente a face e o braço (decorrente do envolvimento da área motora primária), déficit hemissensorial afetando especialmente a face e o braço (decorrente do envolvimento da área sensorial primária), olhar preferencial em direção ao hemisfério afetado (decorrente do envolvimento do campo ocular frontal), afasia (decorrente do envolvimento da área de Broca, da área de Wernicke ou de ambas, quando no hemisfério dominante) e hemianopsia (decorrente do envolvimento das radiações ópticas, que conduzem para a área visual primária). (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy.* 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

contralateral. No entanto, a visão macular pode estar poupada, em decorrência do duplo suprimento sanguíneo (artéria cerebral média e posterior) da porção do córtex visual representando a mácula (Capítulo 7). Em contraste com os defeitos do campo visual decorrentes do infarto do território da artéria cerebral média, os defeitos causados pela oclusão da artéria cerebral posterior podem ser mais densos superiormente. Nas oclusões próximas da origem da artéria cerebelar posterior junto ao nível do mesencéfalo, as anormalidades oculares podem incluir paralisia do olhar vertical, paralisia do nervo oculomotor (III), oftalmoplegia internuclear e desvio de inclinação vertical dos olhos. Quando a oclusão da artéria cerebral posterior afeta o lobo occipital do hemisfério dominante (que geralmente é o esquerdo), os pacientes podem apresentar afasia anômica (dificuldade de denominar objetos), alexia sem agrafia (incapacidade de ler, sem comprometimento da escrita), ou agnosia visual. Agnosia visual é a incapacidade de identificar objetos apresentados no lado esquerdo do campo visual, sendo causada por uma lesão do corpo caloso, que desconecta o córtex visual direito das áreas da linguagem do hemisfério esquerdo. O infarto bilateral da artéria cerebral posterior pode resultar em cegueira cortical, comprometimento da memória (decorrente do envolvimento do lobo temporal), ou incapacidade de reconhecer rostos familiares (prosopagnosia), assim como diversas síndromes exóticas visuais e comportamentais.

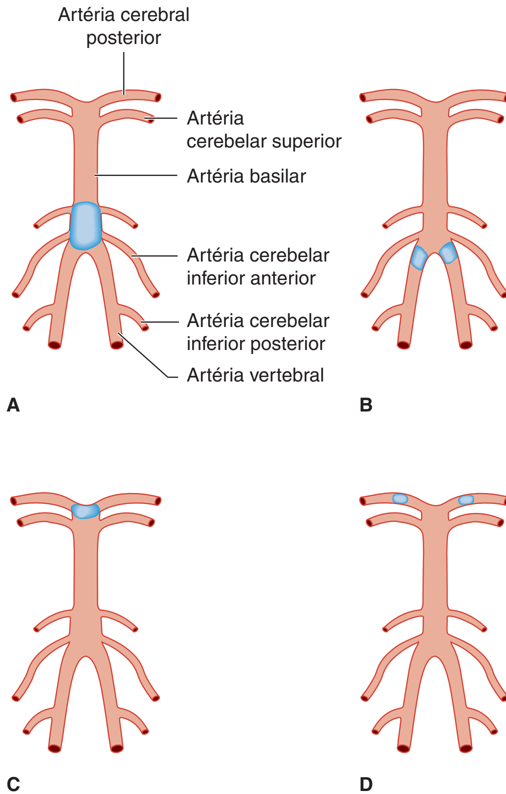
ARTÉRIA BASILAR

Anatomia

A artéria basilar geralmente se origina na junção das duas artérias vertebrais (Figura 13-6), embora em alguns casos exista somente uma única artéria vertebral. A artéria basilar trafega sobre a superfície ventral do tronco cerebral, para terminar ao nível do mesencéfalo, onde se bifurca para dar origem às artérias cerebrais posteriores (ver discussão anterior). Os ramos da artéria basilar suprem os lobos occipitais e temporais mediais, o tálamo medial, a perna posterior da cápsula interna e todo o tronco cerebral e o cerebelo.

Síndromes clínicas

1. **Trombose** – A oclusão trombótica da artéria basilar (Figura 13-6) é um evento grave, muitas vezes incompatível com a sobrevivência, causando sinais neurológicos bilaterais que indicam o comprometimento de múltiplos ramos arteriais (**Figura 13-7**). A oclusão de ambas as artérias vertebrais (Figura 13-6) ou de uma artéria verte-



▲ **Figura 13-6** Locais de oclusões trombóticas e embólicas na circulação vertebrobasilar. (**A**) Oclusão trombótica da artéria basilar. (**B**) Oclusão trombótica de ambas as artérias vertebrais. (**C**) Oclusão embólica no ápice da artéria basilar. (**D**) Oclusão embólica de ambas as artérias cerebrais posteriores.

bral única produz uma síndrome semelhante. A oclusão temporária de uma ou de ambas as artérias vertebrais também pode ocorrer, estando relacionada à rotação da cabeça em pacientes com espondilose cervical e levando a sinais e sintomas transitórios de disfunção do tronco cerebral.

Uma estenose importante ou oclusão da artéria vertebral pode levar à **síndrome do roubo da subclávia**, na qual o sangue passa da artéria vertebral para a porção distal da artéria subclávia durante atividade física do braço ipsilateral. A síndrome é uma manifestação de aterosclerose generalizada, não sendo preditiva de AVC do sistema vertebrobasilar. Os pacientes em geral são assintomáticos, e o AVC, quando ocorre, normalmente é decorrente de lesões carotídeas coexistentes.

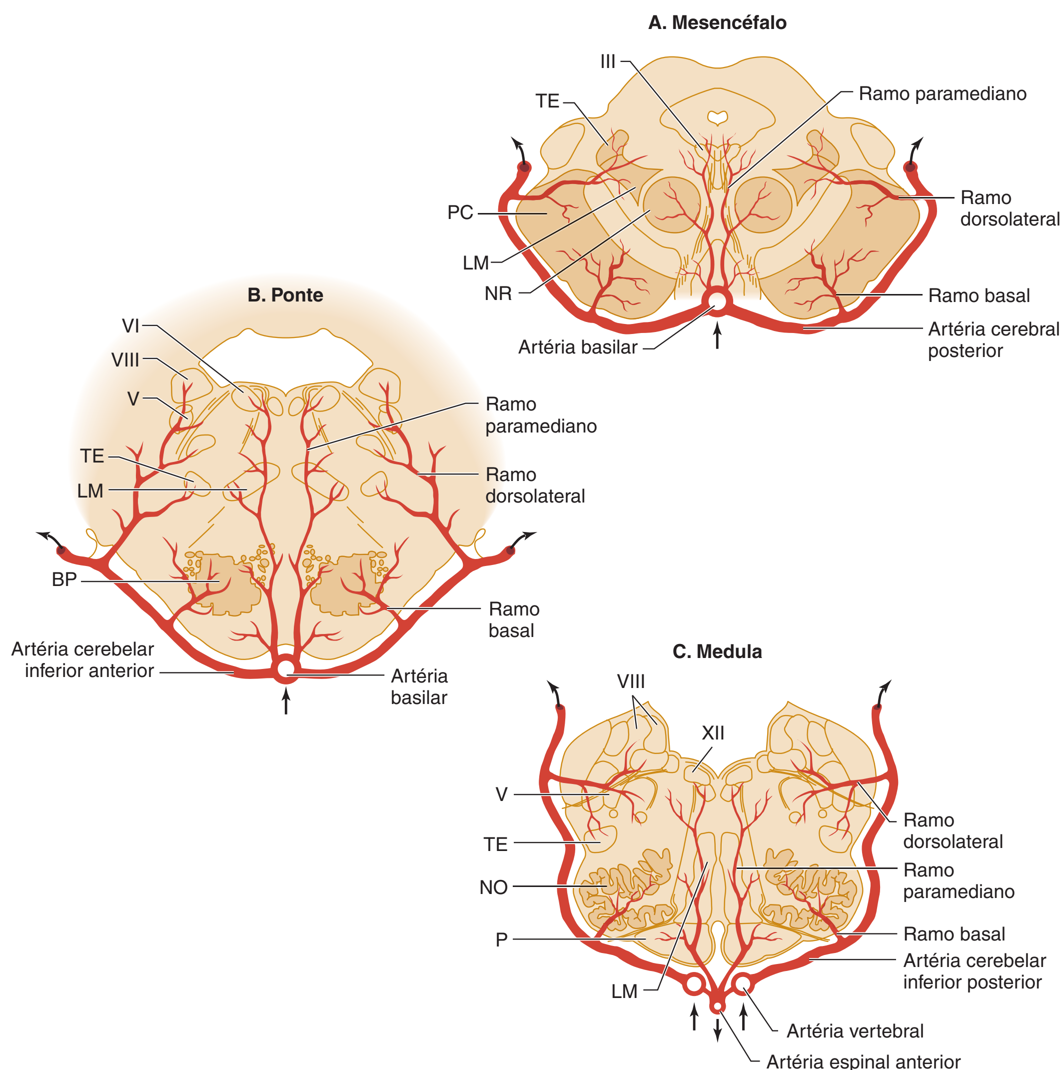
A trombose basilar costuma afetar a porção proximal da artéria basilar (Figura 13-6), que supre a ponte. O envolvimento da porção dorsal (tegumento) da ponte produz uma paralisia unilateral ou bilateral do nervo abducente (VI); os movimentos oculares horizontais estão comprometidos, mas nistagmo vertical e *bobbing* ocular podem estar presentes. As pupilas estão contraídas como resultado do envolvimento de fibras pupilodilatadoras simpáticas descendentes na ponte, mas podem permanecer reativas. Hemiplegia ou quadriplegia em geral estão presentes; o coma é comum. Embora a síndrome de oclusão basilar em um paciente inconsciente possa ser confundida com hemorragia pontina, uma TC ou RM cerebral pode diferenciar entre ambas.

Em alguns pacientes com oclusão basilar, a porção ventral da ponte (*basis pontis*) está infartada e o tegumento está poupado. Tais pacientes permanecem conscientes, mas quadriplégicos. A este quadro aplica-se o termo **síndrome *locked-in*** (encarceramento). Os pacientes podem ser capazes de sinalizar que estão conscientes abrindo ou movendo verticalmente os olhos quando solicitados. Em outros casos, um eletroencefalograma (EEG) com estimulação pode ser necessário para distinguir o estado *locked-in* (no qual o EEG é normal) de um coma (Capítulo 3).

2. **Embolia** – Êmbolos pequenos o suficiente para passar das artérias vertebrais para dentro da artéria basilar de tamanho maior geralmente permanecem presos no topo da artéria basilar, onde esta se bifurca formando as artérias cerebrais posteriores (Figura 13-6).

   A redução resultante no fluxo sanguíneo para a formação reticular ascendente do mesencéfalo e do tálamo produz perda imediata ou comprometimento da consciência. Paralisias unilaterais ou bilaterais do nervo oculomotor (III) são características. Hemiplegia ou quadriplegia com postura descerebrada ou decorticada ocorre em decorrência do envolvimento dos pedúnculos cerebrais no mesencéfalo. Assim, a **síndrome do topo da artéria basilar** pode ser confundida com lesão mesencefálica, causada por uma herniação uncal transtentorial. Menos comumente, um êmbolo pode se alojar mais proximalmente em uma porção ateromatosa estenosada da artéria basilar, produzindo uma síndrome indistinguível de trombose basilar.

   Êmbolos menores podem ocluir transitoriamente a artéria basilar rostral antes de serem fragmentados, passando para dentro de ambas as artérias cerebrais posteriores (Figura 13-6). Nesses casos, podem ser infartadas porções do mesencéfalo, do tálamo e dos lobos temporais e occipitais. Quando conscientes, esses pacientes apresentam diversas anormalidades visuais (hemianopsia homônima, cegueira cortical),



▲ **Figura 13-7** Suprimento arterial do tronco cerebral. (**A**) Mesencéfalo. A artéria basilar dá origem aos ramos paramedianos que suprem o núcleo do nervo oculomotor (III) e o núcleo rubro (NR). Um ramo maior, a artéria cerebral posterior, trafega lateralmente ao redor do mesencéfalo, dando origem a um ramo basal que supre o pedúnculo cerebral (PC) e a um ramo dorsolateral que supre o trato espinotalâmico (TE) e o lemnisco medial (LM). A artéria cerebral posterior continua (***setas***) para suprir o tálamo, o lobo occipital e o lobo temporal medial. (**B**) Ponte. Os ramos paramedianos da artéria basilar suprem o núcleo do nervo abducente (VI) e o lemnisco medial (LM). A artéria cerebelar inferior anterior fornece um ramo basal para as vias motoras descendentes na base da ponte (BP) e um ramo dorsolateral para o núcleo do nervo trigêmeo (V), o núcleo do nervo vestibular (VIII) e o trato espinotalâmico (TE), antes de passar para o cerebelo (***setas***). (**C**) Medula. Os ramos paramedianos das artérias vertebrais suprem as vias motoras descendentes na pirâmide (P), no lemnisco medial (LM) e no núcleo do nervo hipoglosso (XII). Outro ramo vertebral, a artéria cerebelar inferior posterior, fornece um ramo basal para os núcleos olivares (NO) e um ramo dorsolateral que supre o núcleo do nervo trigêmeo (V), o núcleo do nervo vestibular (VIII) e o trato espinotalâmico (TE), em seu trajeto para o cerebelo (***setas***). (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy.* 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

visuomotoras (comprometimento da convergência, paralisia do olhar para cima, diplopia) e comportamentais (especialmente confusão), sem disfunção motora proeminente. Respostas pupilares lentas são um sinal útil de envolvimento mesencefálico.

RAMOS VERTEBROBASILARES CIRCUNFERENCIAIS LONGOS

Anatomia

Os ramos circunferenciais longos que se originam nas artérias vertebral e basilar são a artéria cerebelar inferior posterior, a artéria cerebelar inferior anterior e a artéria cerebelar superior (Figura 13-2). Esses vasos suprem o tronco cerebral dorsolateral, incluindo os núcleos dos nervos cranianos situados dorsolateralmente (V, VII e VIII) e as vias que entram e saem do cerebelo nos pedúnculos cerebelares.

Síndromes clínicas

A oclusão de um dos ramos circunferenciais produz infarto na medula dorsolateral ou na ponte.

1. A **oclusão da artéria cerebelar inferior posterior** resulta na **síndrome medular lateral** (**Wallenberg**) (Capítulo 8). Essa síndrome varia em sua apresentação com a extensão do infarto, mas pode incluir ataxia cerebelar ipsilateral, síndrome de Horner e déficit sensorial facial; comprometimento contralateral da sensibilidade térmica e dolorosa; nistagmo, vertigem, náuseas, vômito, disfagia, disartria e soluço. O sistema motor está caracteristicamente poupado, em virtude de sua localização ventral no tronco cerebral.
2. A **oclusão da artéria cerebelar inferior anterior** leva ao infarto da porção lateral da ponte caudal, produzindo uma síndrome com algumas características iguais. No entanto, síndrome de Horner, disfagia, disartria e soluços não ocorrem, mas fraqueza facial ipsilateral, paralisia do olhar, surdez e zumbido são achados comuns.
3. A síndrome de infarto pontino rostral lateral decorrente de **oclusão da artéria cerebelar superior** lembra a síndrome associada com lesões da artéria cerebelar inferior anterior, mas pode ocorrer comprometimento do nistagmo optocinético ou desvio inclinado do olhar. A função auditiva não é afetada, e o distúrbio sensorial contralateral pode envolver as sensibilidades tátil, vibratória e postural, assim como as sensibilidades térmica e dolorosa.

RAMOS VERTEBROBASILARES PARAMEDIANOS PENETRANTES LONGOS

Anatomia

As artérias paramedianas penetrantes longas suprem o tronco cerebral medial a partir da superfície ventral do soalho do quarto ventrículo. As estruturas localizadas nessa região incluem a porção medial do pedúnculo cerebral, as vias sensoriais, o núcleo rubro, a formação reticular e os núcleos de nervos cranianos da linha média (III, IV, VI, XII).

Síndrome clínica

A oclusão de uma artéria penetrante longa causa infarto paramediano do tronco cerebral, resultando em hemiparesia contralateral, caso o pedúnculo cerebral esteja afetado. O envolvimento associado de nervos cranianos depende do nível do tronco cerebral no qual ocorreu a oclusão. No **mesencéfalo**, a oclusão resulta em paralisia do nervo oculomotor (III) ipsilateral, que pode estar associada com tremor ou ataxia contralateral, decorrentes do envolvimento das vias que conectam o núcleo rubro e o cerebelo. Paralisias ipsilaterais dos nervos abducente (VI) e facial (VII) são observadas na **ponte**, e o envolvimento do nervo hipoglosso (XII) pode ocorrer na **medula**.

Se a lesão parece irregular ou envolve ambos os lados do tronco cerebral (o que se manifesta por coma ou quadriparesia), o diagnóstico diferencial inclui oclusão de um tronco de vaso principal (ambas as artérias vertebrais ou a artéria basilar); lesões intramedulares, como hemorragia, glioma pontino ou esclerose múltipla, e compressão do tronco cerebral por uma massa cerebelar (hemorragia, infarto ou tumor).

RAMOS VERTEBROBASILARES BASAIS CURTOS

Anatomia

Ramos curtos que se originam de artérias circunferenciais longas (discutidos previamente) penetram no tronco cerebral ventral para suprir as vias motoras do tronco cerebral.

Síndrome clínica

O achado mais evidente é a hemiparesia contralateral, causada pelo envolvimento do trato corticospinal no pedúnculo cerebral ou na base da ponte. Os nervos cranianos (p. ex., III, VI, VII), que emergem da superfície ventral do tronco cerebral, também podem estar afetados, dando origem a paralisias de nervos cranianos ipsilaterais.

INFARTOS LACUNARES

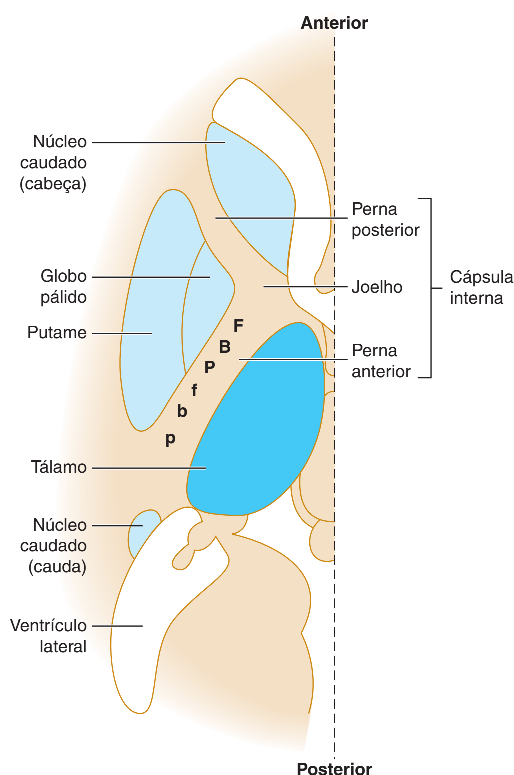
Anatomia

Pequenas artérias penetrantes, localizadas profundamente no cérebro, podem ficar ocluídas como um resultado das alterações na parede vascular, associadas com hipertensão crônica. Os infartos lacunares resultantes são mais comuns nos núcleos cerebrais profundos (putame, 37%; tálamo, 14%; núcleo caudado, 10%), na ponte (16%) e na perna posterior da cápsula

interna (10%) (**Figura 13-8**). Também podem ocorrer em menor número na substância branca profunda do cérebro, na perna anterior da cápsula interna e no cerebelo.

Síndromes clínicas

Em decorrência de seu pequeno tamanho e de sua frequente localização em áreas cerebrais relativamente "silentes", muitos infartos lacunares não são reconhecidos clinicamente. Em até três quartos dos casos comprovados em necropsia, não há história de AVC ou evidência clara de déficit neurológico nos exames *antemortem*.



▲ **Figura 13-8** Suprimento arterial de estruturas cerebrais profundas frequentemente envolvidas no infarto lacunar. Os núcleos da base (núcleo caudado, putame e globo pálido; em azul-claro) e a cápsula interna são supridos pela circulação anterior (ramos lenticuloestriados da artéria cerebral média e da artéria coroide anterior). O tálamo (em azul-escuro) é suprido pela circulação posterior (ramos tálamo-perfurados e tálamo-geniculados da artéria cerebral posterior). As fibras motoras descendentes para a face (F), o braço (B) e a perna (P) e as fibras sensoriais ascendentes da face (f), do braço (b) e da perna (p) são apresentadas na perna posterior da cápsula interna. (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

Em muitos casos, a natureza isolada do déficit neurológico torna o quadro clínico do infarto lacunar mais marcante. O início do acidente vascular lacunar pode ser gradual, desenvolvendo-se durante várias horas ou dias. A cefaleia está ausente ou é de pouca importância, e o nível de consciência permanece inalterado.

O reconhecimento de síndromes de acidente vascular lacunar é importante, uma vez que o prognóstico de recuperação completa ou quase completa é bom. Além disso, a probabilidade de acidentes vasculares lacunares pode ser reduzida pelo tratamento da hipertensão, que costuma estar associada a eles. Como as artérias envolvidas são pequenas, a angiografia é normal e não está indicada. O líquido cerebrospinal (LCS) é normal. Uma TC ou RM pode não evidenciar a lesão, mas deve ser realizada para excluir outras causas de AVC. A anticoagulação não está indicada, pois não há evidência de que traga qualquer benefício nesse contexto. O benefício de um tratamento com ácido acetilsalicílico também é incerto, mas o fármaco costuma ser administrado em decorrência do baixo risco de complicações graves. Embora uma grande variedade de déficits possa ser produzida, existem quatro síndromes lacunares distintas.

1. **Hemiparesia motora pura** – Esta condição consiste em hemiparesia afetando a face, o braço e a perna em uma extensão grosseiramente igual, sem que exista um distúrbio associado da sensibilidade, da visão ou da linguagem. Quando a origem é lacunar, a hemiparesia motora pura em geral é decorrente de uma lesão na cápsula interna contralateral ou na ponte. A hemiparesia motora pura também pode ser causada por oclusão da artéria carótida interna ou da artéria cerebral média, hematoma subdural ou lesões intracerebrais de massa.
2. **AVC puramente sensorial** – Esta condição se caracteriza por perda hemissensorial, que pode estar associada com parestesia e resulta de um infarto lacunar no tálamo contralateral. A oclusão da artéria cerebral posterior ou uma pequena hemorragia no tálamo ou no mesencéfalo podem imitar o quadro.
3. **Hemiparesia atáxica** – Nesta síndrome, algumas vezes denominada ataxia ipsilateral e paresia crural (perna), a hemiparesia motora está combinada com a ataxia do lado hemiparético e em geral afeta predominantemente a perna. Os sintomas resultam de uma lesão na ponte contralateral, na cápsula interna ou na substância branca subcortical.
4. **Síndrome disartria-mão desajeitada** – Essa condição consiste em disartria, fraqueza facial, disfagia e fraqueza leve com desajeitamento da mão no lado do envolvimento facial. Quando

a síndrome é causada por um infarto lacunar, a lesão situa-se na ponte contralateral ou na cápsula interna. No entanto, infartos ou pequenas hemorragias intracerebrais em diversos locais podem produzir uma síndrome semelhante. Diferentemente das síndromes lacunares descritas antes, AITs premonitórios não são comuns.

ETIOLOGIA

A isquemia cerebral focal pode resultar de distúrbios subjacentes que afetam principalmente o sangue, os vasos sanguíneos ou o coração (**Tabela 13-5**).

DISTÚRBIOS VASCULARES

Aterosclerose

A aterosclerose de grandes artérias extracranianas no pescoço e na base do cérebro é a causa subjacente de isquemia cerebral focal na maioria dos casos. A aterosclerose afeta artérias elásticas de tamanho grande e médio, além de artérias musculares. Dentro da circulação cerebral, os locais de predileção (**Figura 13-9**) são a origem da artéria carótida comum, a artéria carótida interna exatamente acima da bifurcação da artéria carótida comum e dentro do seio cavernoso, a origem da artéria cerebral média, a artéria vertebral em sua origem e exatamente acima do local onde ela entra no crânio, e a artéria basilar.

A patogênese da aterosclerose ainda não está completamente compreendida, mas acredita-se que a lesão e a disfunção resultante das células endoteliais vasculares representem um dos primeiros passos da patogenia (**Figura 13-10**). As células endoteliais podem ser lesionadas por lipoproteínas de baixa densidade (LDLs, de *low-density lipoproteins*) circulantes, radicais livres, hipertensão, diabetes, homocisteína, agentes infecciosos ou estresse por cisalhamento relacionado ao fluxo sanguíneo turbulento. Como consequência, a permeabilidade endotelial fica alterada, permitindo a entrada de LDLs na parede arterial. Os monócitos e os linfócitos T do sangue aderem-se aos locais de lesão endotelial e migram de modo subendotelial, onde monócitos e macrófagos derivados de monócitos alteram as partículas de LDL por endocitose, transformando-as em células espumosas, carregadas de lipídeos. A lesão resultante é denominada **estria gordurosa**.

Nesse estágio, a liberação de fatores de crescimento e de quimiotáticos a partir de células endoteliais e de macrófagos estimula a proliferação de células musculares lisas da íntima e a migração adicional de células musculares lisas para a íntima, a partir da túnica média. Estas células secretam constituintes da matriz extracelular, levando à formação de uma cápsula fibrosa sobre a **placa aterosclerótica**, na qual se desenvolve um núcleo necrótico. Em alguns casos,

Tabela 13-5 Condições associadas com isquemia cerebral focal

Distúrbios vasculares
Aterosclerose
Outros distúrbios inflamatórios
Arterite de células gigantes
Lúpus eritematoso sistêmico
Poliarterite nodosa
Angeíte primária do sistema nervoso central
Arterite sifilítica
Aids
Displasia fibromuscular
Dissecção de artéria carótida ou vertebral
Infarto lacunar
Abuso de drogas
Oclusões intracranianas progressivas múltiplas (moyamoya)
Enxaqueca
Trombose venosa ou de seio venoso
Distúrbios cardíacos
Trombo mural
Doença reumática cardíaca
Arritmia
Endocardite
Prolapso de valva mitral
Êmbolo paradoxal
Mixoma atrial
Valvas cardíacas prostéticas
Distúrbios hematológicos
Trombocitose
Policitemia
Anemia falciforme
Leucocitose
Estados de hipercoagulabilidade

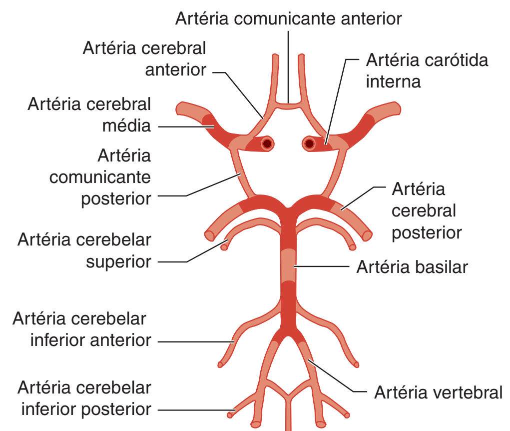
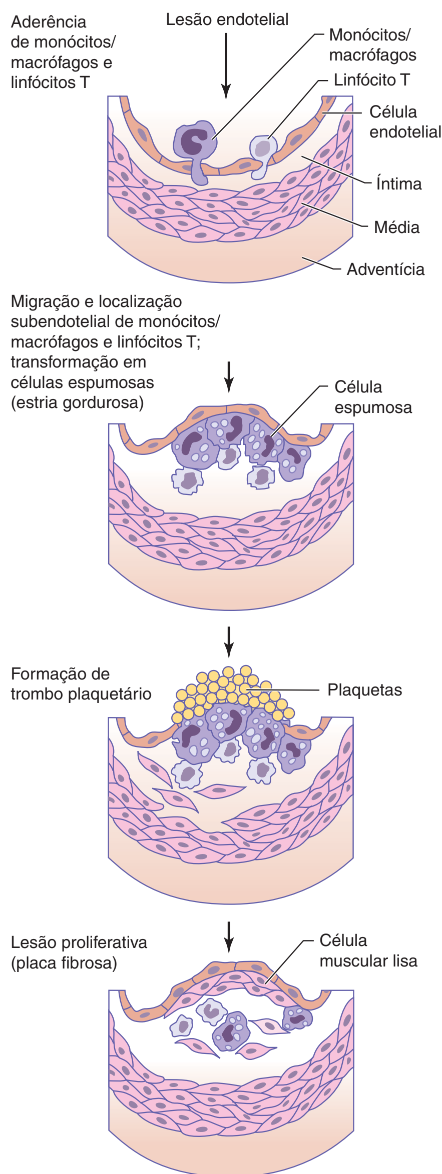


Figura 13-9 Locais de predileção (áreas em vermelho-escuro) da aterosclerose na circulação arterial intracraniana.



▲ **Figura 13-10** Lesão arterial na aterosclerose. A lesão endotelial permite a entrada do colesterol LDL e de células mononucleares circulantes na parede do vaso, onde tomam a forma de uma estria gordurosa. A fixação posterior de plaquetas e a proliferação de células musculares lisas dentro dessa lesão levam à produção de uma placa fibrosa, que pode se sobrepor ao lúmen arterial ou romper, ocluindo o vaso e gerando uma fonte de êmbolos.

fraturas na cápsula levam à **ruptura**, uma complicação grave associada com a liberação de fatores pró-coagulantes e com a trombose subsequente. Os resultados possíveis incluem oclusão trombótica do lúmen vascular ou embolização.

Os principais fatores de risco para aterosclerose causando AVC incluem hipertensão sistólica ou diastólica, níveis séricos aumentados de colesterol LDL e diabete melito. As recomendações atuais são redução da pressão arterial para < 140 mmHg sistólica e $<$ 90 mmHg diastólica (< 130 sistólica e < 80 diastólica se existirem outros fatores de risco), manutenção do nível de colesterol LDL abaixo de 160 mg/dL (ou mais baixo se existirem outros fatores de risco) e manutenção da glicemia sanguínea capilar pré e pós-prandial de 90 a 130 mg/dL, respectivamente. As metas são atingidas por meio de alteração do estilo de vida, modificação dietética ou farmacoterapia (p. ex., anti-hipertensivos, estatinas ou fármacos hipoglicemiantes orais, ou insulina).

Outros distúrbios inflamatórios

1. **Arterite de células gigantes**, também denominada arterite temporal, produz alterações inflamatórias que afetam os ramos das artérias carótida externa, carótida interna cervical, ciliar posterior, vertebral extracraniana e intracraniana. As alterações inflamatórias na parede arterial podem estimular a adesão plaquetária e a agregação de superfícies lesionadas, levando à trombose ou à embolia distal. O exame físico pode revelar artérias temporais sensíveis, nodulares ou sem pulso. Os achados laboratoriais incluem velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada e evidência de estenose ou oclusão vascular na angiografia ou na ultrassonografia colorida dúplex. Embora seja uma causa incomum de sintomas cerebrais isquêmicos, a arterite de células gigantes deve ser considerada em pacientes com cegueira monocular transitória ou AITs encefálicos – especialmente em pacientes mais idosos – porque esse distúrbio é responsivo ao tratamento com corticosteroides e suas complicações (principalmente a cegueira permanente) devem ser evitadas. O tratamento é discutido em mais detalhes no Capítulo 6.
2. **Lúpus eritematoso sistêmico** está associado com uma vasculopatia que envolve pequenos vasos cerebrais, levando a microinfartos múltiplos. As alterações inflamatórias características de vasculite verdadeira estão ausentes. A endocardite de Libman-Sacks, acompanhada de lúpus sistêmico, pode ser uma origem de êmbolos cardiogênicos.
3. **Poliarterite nodosa** é uma vasculite segmentar de artérias de tamanho médio e pequeno que afeta múltiplos órgãos. Podem ocorrer sintomas transitórios de isquemia cerebral, incluindo crises típicas de cegueira monocular transitória.
4. **Angeíte primária do sistema nervoso central** (também conhecida como angeíte granulomatosa) é uma doença inflamatória idiopática que afeta artérias e veias pequenas no sistema ner-

voso central, podendo causar lesões transitórias ou multifocais progressivas. As características clínicas incluem cefaleia, hemiparesia e outras anormalidades neurológicas focais e distúrbios cognitivos. O LCS costuma apresentar pleocitose e proteínas elevadas, mas, como a vasculatura sistêmica é poupada, a taxa de hemossedimentação geralmente é normal. Deve-se suspeitar desse diagnóstico em qualquer paciente com disfunção multifocal do sistema nervoso central e pleocitose no LCS. A angiografia demonstra estenose focal e segmentar de pequenas artérias e veias, e uma biópsia meníngea é diagnóstica. O tratamento é discutido no Capítulo 4.

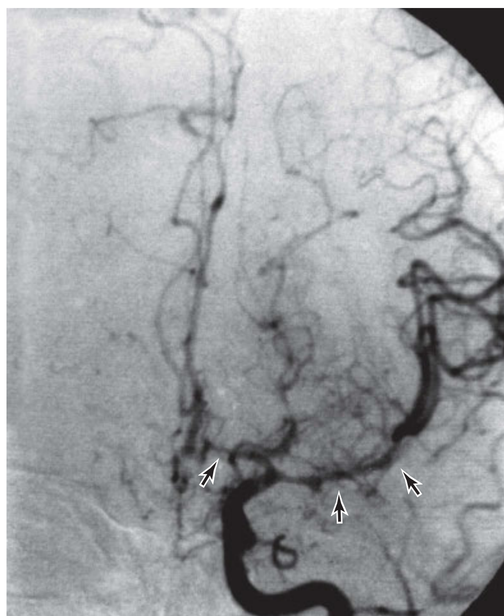
5. **Arterite sifilítica** ocorre dentro de cinco anos após uma infecção sifilítica primária e reflete o processo inflamatório meníngeo subjacente. É importante reconhecer e tratar o distúrbio nesse estágio precoce, para prevenir o desenvolvimento da neurossífilis parenquimatosa terciária (paresia geral ou *tabes dorsalis*). Vasos penetrantes de tamanho médio normalmente estão envolvidos (**Figura 13-11**), produzindo áreas puntiformes de infarto na substância cerebral branca profunda dos hemisférios cerebrais, que podem ser observadas na TC ou na RM.
6. **Aids** está associada com uma incidência aumentada de AITs e AVC isquêmico. Em alguns casos, as complicações neurológicas sistêmicas da Aids estão relacionadas à endocardite ou a infecções oportunistas do sistema nervoso central, como toxoplasmose ou meningite criptocócica.

Displasia fibromuscular

Esta condição incomum afeta grandes artérias (especialmente renais e carótidas) de crianças e adultos jovens, produzindo um afinamento segmentar da média e fragmentação da lâmina elástica, alternando com anéis fibrosos e hiperplasia muscular dentro da média. A hiperplasia fibromuscular é familiar em cerca de 10% dos casos, sendo mais comum em mulheres que em homens. Os sintomas cerebrais resultam de dissecção arterial, estenose, tromboembolismo ou ruptura aneurismática. Um aspecto característico em "colar de pérolas" na angiografia é útil para o diagnóstico. O tratamento da doença arterial carotídea sintomática pode incluir fármacos antiplaquetários, anticoagulação, dilatação percutânea ou cirúrgica de segmentos arteriais e clampeamento microvascular ou implante de *stent* endovascular dos aneurismas.

Dissecção de artéria carótida ou vertebral

A dissecção de artéria carótida ou vertebral está associada com hemorragia para dentro da parede vascular,



▲ **Figura 13-11** Angiografia da carótida esquerda (projeção AP) na arterite sifilítica, mostrando estenose acentuada da artéria cerebral média proximal (**setas à direita**) e da artéria cerebral anterior (**setas à esquerda**). (Reproduzida, com permissão, de Lowenstein DH, Mills C, Simon RP. Acute syphilitic transverse myelitis: unusual presentation of meningovascular syphilis. *Genitourin Med.* 1987;63:333-338.)

que pode ocluir o vaso ou predispor à formação de trombos e embolização. Dissecções pós-traumáticas da carótida apresentam pouca dificuldade diagnóstica. No entanto, certos pacientes (geralmente homens jovens) sofrem infarto cerebral após dissecção aparentemente espontânea da artéria carótida. As dissecções da artéria carótida interna costumam se originar próximas à bifurcação carotídea, podendo se estender para a base do crânio. O processo patológico subjacente em geral é uma necrose cística medial. Isquemia hemisférica transitória prodrômica ou cegueira monocular algumas vezes precedem um AVC devastador. A dissecção carotídea pode ser acompanhada de dor na mandíbula ou no pescoço, anormalidades visuais semelhantes às que ocorrem na enxaqueca ou síndrome de Horner.

A dissecção da artéria vertebral ou basilar é menos comum. As características clínicas desse distúrbio incluem cefaleia, dor nucal e desenvolvimento de sinais súbitos de disfunção de tronco cerebral.

O tratamento da dissecção da artéria carótida ou vertebral é controverso. As abordagens não incluem tratamento, remoção do hematoma intramural, administração de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes e oclusão do vaso distal à dissecção. Dissecção recor-

rente é incomum e geralmente ocorre dentro de um mês após o evento inicial.

Infarto lacunar

Infarto lacunar cerebral (discutido em mais detalhes na seção anterior, em *Correlação clínico-anatômica*) resulta da oclusão de pequenos ramos penetrantes das principais artérias cerebrais, em especial aquelas que suprem os núcleos da base, o tálamo, a cápsula interna e a ponte. Acredita-se que os infartos lacunares sejam causados por aterosclerose ou alterações degenerativas nas paredes vasculares (incluindo lipo-hialinose e necrose fibrinoide), que estão relacionadas a hipertensão de longa data. A hipertensão, assim como o diabetes, parece predispor a esse tipo de AVC.

Abuso de drogas

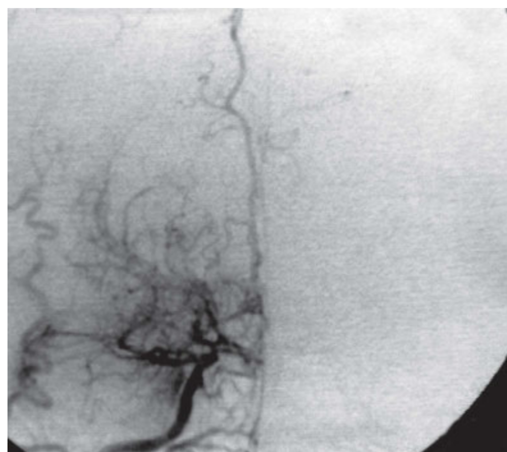
O uso de cocaína, anfetaminas ou heroína é um fator de risco para AVC em pacientes com menos de 35 anos. Pacientes que administram esses agentes por via intravenosa podem desenvolver endocardite infecciosa (ver adiante), levando a acidente vascular embólico. Um AVC também pode ocorrer em usuários de drogas sem endocardite, incluindo aqueles que administram as drogas somente por via intranasal ou pela inalação de fumaça ou vapor, tendo seu início frequentemente dentro de algumas horas, após o consumo da droga. Os mecanismos propostos para explicar esses eventos incluem vasoespasmo induzido por drogas, vasculite e ruptura de aneurismas ou malformações vasculares preexistentes.

1. O uso de **cloridrato de cocaína** está mais frequentemente associado com hemorragia intracerebral, mas também pode causar hemorragia subaracnóidea ou AVC isquêmico.
2. O consumo de **alcaloide de cocaína (*crack*)** pode levar a AVC de origem geralmente sistêmica, mas também pode ocorrer hemorragia intracerebral ou subaracnóidea.
3. A utilização de **anfetaminas** pode produzir vasculite, com necrose da parede vascular, levando a hemorragia intracerebral; AVC isquêmico e hemorragia subaracnóidea são menos frequentes.
4. Outras **aminas simpatomiméticas**, incluindo **fenilpropanolamina** e **efedrina**, também estão associadas com um risco aumentado de AVC.
5. O uso de **heroína** está associado principalmente com AVC embólico relacionado a endocardite.

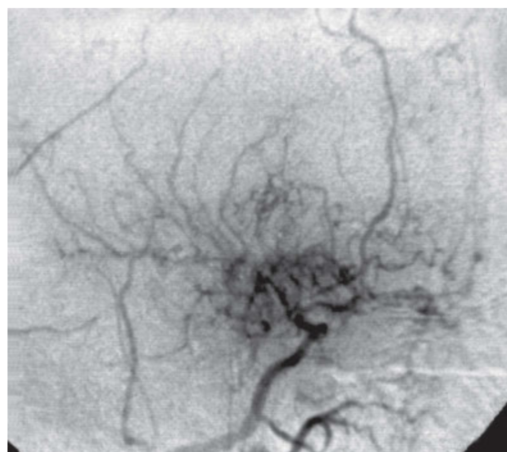
Oclusões arteriais intracranianas múltiplas progressivas (*moyamoya*)

Esta síndrome tem duas características essenciais: (1) estenose ou oclusão bilateral das artérias carótidas internas distais e dos troncos da artéria cerebral anterior adjacente e da artéria cerebral média; e (2) presença de uma fina rede de canais colaterais junto à base cerebral. O termo *moyamoya* deriva-se de uma palavra japonesa que significa *fumaça* ou *neblina*, que caracteriza o aspecto angiográfico desses finos vasos colaterais (**Figura 13-12**). *Moyamoya* é mais comum em garotas japonesas, mas ocorre em todos os grupos étnicos e em pacientes com aterosclerose, anemia falciforme ou que tenham uma história de meningite basilar. As formas esporádicas e genéticas podem ocorrer, sendo as últimas heterogêneas.

Em alguns casos, a *moyamoya* autossômica dominante é causada por mutações no gene da actina de músculo vascular liso (*ACTA2*). Crianças tendem



A



B

Figura 13-12 Angiografia da carótida direita na doença de moyamoya. A artéria cerebral média e seus ramos foram substituídos por um padrão capilar difuso, que tem a aparência de uma nuvem de fumaça. (**A**) Incidência AP. (**B**) Incidência lateral.

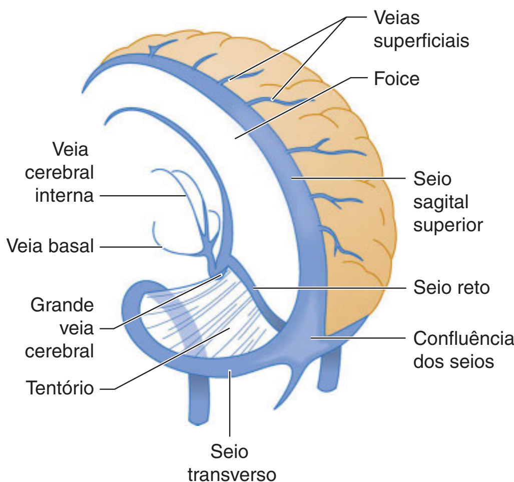
a apresentar AVCs isquêmicos, e adultos apresentam hemorragia intracerebral, subdural ou subaracnóidea. Episódios isquêmicos transitórios encefálicos não são frequentes.

Enxaqueca

A enxaqueca com aura foi proposta como uma causa de AVC, mas, em muitos casos, podem coexistir outros fatores de risco de AVC (p. ex., uso de contraceptivos). AVCs em pacientes enxaquecosos podem ocorrer durante uma crise de enxaqueca clássica e no mesmo território vascular afetado por crises prévias de enxaqueca. A circulação anterior (especialmente a artéria cerebral média) e a circulação posterior (especialmente a artéria cerebral posterior) estão afetadas com a mesma frequência.

Trombose venosa ou de seio venoso

A oclusão trombótica de uma veia cerebral ou de um seio venoso (**Figura 13-13**) é uma causa incomum de AVC; esse quadro normalmente está associado com uma condição predisponente, como otite ou sinusite, um estado pós-parto, desidratação ou coagulopatia. As características clínicas incluem cefaleia, papiledema, comprometimento da consciência, convulsões e déficits neurológicos focais. A pressão do LCS costuma estar aumentada, podendo ocorrer pleocitose com uma meningite séptica. Uma TC pode demonstrar hemorragia associada com infarto venoso; na presença de trombose de seio sagital superior, a TC contrastada algumas vezes mostra um defeito de enchimento correspondendo ao coágulo (sinal delta). No entanto, a



▲ **Figura 13-13** Principais veias e seios venosos cerebrais sujeitos à oclusão trombótica. (Reproduzida, com permissão, de Waxman S. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.)

RM contrastada é o procedimento diagnóstico de escolha na maioria dos casos. O diagnóstico pode ser confirmado com angiografia por RM. Em pacientes que apresentam cefaleia e papiledemas, é necessário diferenciar de lesões de massa intracranianas e hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral; Capítulo 6). Os estudos radiológicos mencionados previamente são úteis para tal finalidade. Tromboses sépticas são tratadas com antibióticos. A anticoagulação tem sido usada para a trombose séptica, mas sua eficácia é incerta e ela pode precipitar uma hemorragia intracraniana.

DISTÚRBIOS CARDÍACOS

Trombo mural

Um trombo mural complicando um infarto do miocárdio ou miocardiopatia é uma fonte reconhecida de embolia cerebral. O risco de um AVC nas primeiras semanas após um infarto miocárdico está relacionado ao tamanho da lesão cardíaca. Danos miocárdicos mais intensos podem aumentar a tendência à formação de trombos murais, exacerbar o estado de hipercoagulação generalizada que acompanha o infarto, ou ambos. A varfarina, ou a combinação de varfarina e fármacos antiplaquetários, pode ser superior aos fármacos antiplaquetários isolados para prevenir um AVC após infarto miocárdico, mas também está associada com um aumento das principais complicações hemorrágicas.

Doença cardíaca reumática

A incidência de isquemia cerebral focal está aumentada em pacientes com doença cardíaca reumática – particularmente naqueles com estenose mitral e fibrilação atrial – presumivelmente como resultado da embolização. Tais pacientes devem receber anticoagulantes (ver *Tratamento*, mais adiante). Em outros casos, os sintomas cerebrais estão temporalmente relacionados com o exercício, sugerindo uma hipoperfusão como causa.

Arritmia

A fibrilação atrial (especialmente quando associada com doença cardíaca reumática) e a síndrome taquicardia-bradicardia (uma forma da síndrome do seio doente) são causas bem conhecidas de AVC embólico. Outras arritmias cardíacas têm maior probabilidade de produzir uma hipoperfusão pancerebral com sintomas mais difusos do que focais (p. ex., síncope, redução da visão, tontura inespecífica, convulsões generalizadas), a não ser que uma estenose grave de artéria carótida também esteja presente. Pacientes com fibrilação atrial devem ser tratados com anticoagulantes orais (ver *Tratamento*, mais adiante) para reduzir

o risco de AVC ou outras complicações embólicas. A administração do fármaco antiarrítmico **dronedarona** (400 mg por via oral duas vezes ao dia) parece produzir uma redução adicional do risco de AVC.

Endocardite

1. **Endocardite infecciosa (bacteriana ou fúngica)** é uma causa de isquemia cerebral transitória, infarto cerebral embólico (especialmente dentro do território da artéria cerebral média) e hemorragia intracerebral ou subaracnóidea (decorrente da ruptura de um **aneurisma micótico**). A incidência dessas complicações é maior durante a fase ativa da infecção e nos primeiros meses após a cura antibiótica. Exceto onde a doença cardíaca reumática ainda é comum, o risco de endocardite está associado principalmente com uso de drogas por via intravenosa, hemodiálise, cateterização intravenosa e doenças valvares cardíacas degenerativas ou protéticas. *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans* são os microrganismos causais mais comuns em pacientes com valvas nativas e endocardites comunitariamente adquiridas, enquanto *Staphylococcus aureus* predomina em usuários de drogas intravenosas, pacientes com infecções adquiridas em ambiente hospitalar ou outras infecções relacionadas com o tratamento, e receptores recentes de próteses valvares cardíacas. A endocardite fúngica é rara (cerca de 2% dos casos), sendo em geral causada por *Candida* ou *Aspergillus*, e tem um prognóstico pior.

   Sinais de endocardite infecciosa incluem **sopro cardíaco**, **petéquias**, **hemorragias subungueais**, **manchas de Roth** na retina (manchas brancas com centros brancos), **nódulos de Osler** (nódulos digitais vermelhos ou de cor púrpura), **lesões de Janeway** (máculas vermelhas nas palmas das mãos ou nas solas dos pés), além de **baqueteamento** dos quirodáctilos ou pododáctilos. O diagnóstico costuma ser feito por cultura do microrganismo responsável a partir do sangue e pela presença de vegetações na ecocardiografia. O tratamento é feito com antibióticos e, na presença de insuficiência cardíaca congestiva, infecção persistente, êmbolos recorrentes ou grandes vegetações, com cirurgia de substituição valvar. A anticoagulação deve ser evitada em decorrência do risco de hemorragia intracraniana. A mortalidade é de 10 a 30% na endocardite bacteriana e de 50% na endocardite fúngica.
2. **Miocardite não bacteriana (marântica)** é mais frequente em pacientes com câncer, causando a maioria dos AVCs isquêmicos nessa população. Os tumores mais comumente associados com esse tipo de AVC são os adenocarcinomas do pulmão e do trato gastrintestinal. As vegetações estão presentes na valva mitral ou aórtica, raramente associadas com um sopro. Essas vegetações podem ser detectadas por ecocardiografia bidimensional, mas sua não detecção não exclui o diagnóstico. A anticoagulação com heparina pode ser útil em pacientes com tumores tratáveis ou com outras causas tratáveis de endocardite marântica, como sepse.

Prolapso de valva mitral

Um abaulamento da valva mitral decorrente de estiramento do anel mitral (prolapso da valva mitral) é comum, ocorrendo em 4 a 8% dos adultos jovens, e em geral não produz sintomas. Em alguns casos, parece haver uma associação com isquemia cerebral, mas o grau em que o distúrbio aumenta o risco de AVC aparentemente é pequeno, e AVCs maciços relacionados com prolapso de valva central são raros.

Êmbolo paradoxal

Anomalias cardíacas congênitas associadas com uma comunicação patológica entre o lado direito e o lado esquerdo do coração, como defeito do septo atrial ou **persistência do forame oval**, podem permitir a passagem de material embólico da circulação venosa sistêmica para o cérebro. Alguns estudos sugerem que a persistência do forame oval, que está presente em um terço dos adultos, possa explicar alguns AVCs para os quais não foi possível encontrar outra causa. No entanto, ainda faltam evidências de que o fechamento de um forame oval persistente reduza o risco de AVCs.

Mixoma atrial

Este distúrbio raro pode levar a embolização (produzindo AVC) ou obstrução do fluxo cardíaco (produzindo síncope). Eventos embólicos ocorrem em um quarto da metade dos pacientes com mixoma atrial esquerdo esporádico, podendo ocorrer AVCs hemorrágicos. O diagnóstico é feito por ecocardiografia.

Próteses valvares cardíacas

Pacientes com próteses valvares cardíacas têm um risco aumentado de AVC embólico, que varia com a composição e a localização da valva. As **valvas mecânicas** apresentam o risco mais elevado e requerem a administração crônica de varfarina, com ou sem uma dose adjunta baixa de ácido acetilsalicílico (p. ex., 81 mg/dia). As **valvas transcateter** estão associadas com menos complicações tromboembólicas, e o tratamento antiplaquetário com ácido acetilsalicílico e clopidogrel por seis meses parece ser adequado. As **valvas bioprotéticas** (**bovinas ou porcinas**) são as menos trombogênicas, sendo normalmente acompanhadas

com um esquema de varfarina durante três meses, embora algumas vezes a varfarina seja substituída por ácido acetilsalicílico em dose baixa. As próteses valvares mitrais costumam estar associadas com um risco maior de complicações tromboembólicas do que as próteses valvares aórticas.

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

Trombocitose

A trombocitose ocorre em distúrbios mieloproliferativos, em outras doenças neoplásicas ou infecciosas e após esplenectomia. A trombocitose pode predispor à isquemia cerebral focal quando a contagem de plaquetas excede 1.000.000/mm^3. O tratamento é o do distúrbio subjacente, em especial nos mais idosos ou naqueles com uma história de doença trombótica, redução da contagem de plaquetas para ≤ 400.000/mm^3 com hidroxiureia ou anagrelida. A adição de um agente antiplaquetário tem valor incerto.

Policitemia

Policitemia com hematócrito acima de 46% está associada com redução do fluxo sanguíneo cerebral e risco aumentado de AVC. O risco aumenta dramaticamente quando o hematócrito excede 60%. O tratamento é feito com flebotomia para reduzir o hematócrito para < 45% (para os homens) ou < 42% (para as mulheres) e, em alguns casos, com administração de hidroxiureia.

Anemia falciforme

A anemia falciforme (hemoglobina S) resulta de uma mutação no gene da cadeia β da hemoglobina (*HBB*), que produz uma substituição isolada (GLU6VAL) aminoácida na proteína. Pessoas originadas do Oeste da África são afetadas com mais frequência. A mutação causa uma deformidade em forma de foice dos eritrócitos, quando existe uma redução da pressão parcial de oxigênio no sangue, produzindo anemia hemolítica e oclusões saculares, que podem ser extremamente dolorosas (crises de células falciformes). Homozigotos são mais afetados do que heterozigotos.

A complicação mais frequente é o AVC, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes com 20 anos e 25% dos pacientes com 45 anos. O AVC relacionado com a anemia falciforme geralmente afeta a artéria carótida interna intracraniana ou a artéria cerebral média ou cerebral anterior. A detecção de um aumento da velocidade do fluxo sanguíneo por Doppler transcraniano pode ajudar a identificar os indivíduos com risco de AVC. Se os pacientes com anemia falciforme necessitam de angiografia, o nível de hemoglobina S deve ser reduzido por transfusão de troca em até 20%, pois o meio de contraste radiológico pode induzir a falcização.

A prevenção primária de AVCs em pacientes com anemia falciforme e exames com Doppler transcraniano anormais envolve a transfusão de sangue a cada 3 a 4 semanas para reduzir os níveis de hemoglobina S para ≤ 30%. As complicações incluem a sobrecarga de ferro, que pode ser reduzida por terapia de quelação, e um aumento rebote no risco de AVC quando as transfusões são suspensas. A administração de hidroxiureia pode ser uma abordagem alternativa. Pacientes com AVC prévio também são tratados com transfusão crônica para evitar a recorrência do AVC, podendo passar para um tratamento com hidroxiureia após um período no qual os dois tratamentos estão sobrepostos.

Leucocitose

Isquemia cerebral transitória tem sido relatada em associação com leucocitose, geralmente em pacientes com leucemia e uma contagem de leucócitos superior a 150.000/mm^3.

Estados de hipercoagulação

A hiperviscosidade do soro por **paraproteinemia** (especialmente macroglobulinemia) é uma causa rara de isquemia cerebral focal. Causas adicionais de estados de hipercoagulação que podem estar associados com AVC incluem **tratamento com estrogênios**, **uso de contraceptivos orais**, **estados pós-parto ou pós-cirúrgicos**, **câncer**, **anticorpos antifosfolipídeo ou anticardiolipina** e **coagulopatias hereditárias** (p. ex., deficiência de cofator II de heparina, deficiência de proteína C, liberação defeituosa de ativador do plasminogênio, ou deficiência de fator XII).

ACHADOS CLÍNICOS

HISTÓRIA

Fatores predisponentes

Em pacientes com distúrbios cerebrovasculares, devem-se buscar os possíveis fatores de risco (Tabela 13-1), como AITs, hipertensão, tabagismo, diabetes e dislipidemias. Em mulheres, o uso de contraceptivos orais tem sido associado com doença oclusiva cerebral arterial e venosa, especialmente na presença de hipertensão e tabagismo. A presença de condições médicas como doença valvar cardíaca ou arritmias cardíacas também deve ser examinada. Diversos distúrbios sistêmicos envolvendo o sangue e os vasos arterial (Tabela 13-5) também aumentam o risco de AVC. Fármacos anti-hipertensivos podem precipitar sintomas cerebrovasculares caso a pressão arterial seja excessivamente reduzida em pacientes com oclusão cerebrovascular quase total e pouca circulação colateral.

Início e evolução

A história deve abordar se o quadro clínico é de AIT, AVC em evolução ou AVC completo (Figura 13-1). Em alguns casos, pela história clínica, é possível avaliar a probabilidade de um AVC ser trombótico ou se existe uma origem embólica.

1. **Fatores sugestivos de AVC trombótico** – Pacientes com oclusão vascular trombótica muitas vezes apresentam déficits neurológicos que pioram gradualmente; a oclusão pode ser precedida por vários AITs com sintomas idênticos. Os AITs precedem o infarto em 25 a 50% dos pacientes com doença aterosclerótica progressiva das artérias carótidas internas extracranianas. Em cerca de um terço desses pacientes, no entanto, o início do infarto é abrupto, sugerindo que uma embolização a partir de uma artéria extracraniana distal ou uma artéria intracraniana possa ser a causa do AVC.
2. **Características que sugerem AVC embólico** – A embolia cerebral normalmente causa déficits neurológicos que ocorrem de modo abrupto, sem qualquer aviso, e que são máximos no início do quadro. Em muitos pacientes, a origem cardíaca dos êmbolos é sugerida por infarto cerebral multifocal, doença de valva cardíaca, cardiomegalia, arritmias ou endocardite.

Sintomas associados

1. **Convulsões** acompanham o início de um AVC em um pequeno número de casos; em outras instâncias, elas seguem o AVC durante semanas a anos. A presença de convulsões não distingue definitivamente os AVCs embólicos dos AVCs trombóticos, mas convulsões no início de um AVC podem ser mais comuns com a embolia. Excluindo os pacientes com AVC vertebrobasilar ou outra causa para as convulsões, a incidência de epilepsia após um AVC é de cerca de 10%. O risco de epilepsia aumenta em cerca de 25% com AVCs corticais, e em 50% quando os AVCs corticais estão associados com um déficit motor persistente.
2. **Cefaleia** ocorre em cerca de 25% dos pacientes com AVC isquêmico, possivelmente em decorrência de dilatação aguda dos vasos colaterais.

EXAME FÍSICO

Exame físico geral

O exame físico geral de um paciente com distúrbio cerebrovascular deve ter como foco a busca por uma causa sistêmica subjacente, em especial uma causa tratável.

1. A **pressão arterial** deve ser medida para definir se existe hipertensão (o principal fator de risco para AVC).
2. A **comparação da pressão arterial e do pulso dos dois lados** pode revelar diferenças relacionadas com doença aterosclerótica do arco da aorta ou coarctação da aorta.
3. O **exame oftalmoscópico** da retina pode mostrar evidências de embolização da circulação anterior, na forma de material embólico visível nos vasos sanguíneos retinianos.
4. O **exame do pescoço** pode revelar a ausência de pulsos carotídeos ou a presença de sopros carotídeos. No entanto, redução das pulsações da artéria carótida no pescoço é um indicador pobre de doença da artéria carótida interna. Embora os sopros carotídeos tenham sido associados com doença cerebrovascular, pode ocorrer estenose carotídea significativa sem um sopro audível; por outro lado, um sopro bem audível pode ocorrer sem estenose.
5. O **exame cardíaco** é essencial para detectar arritmias ou ruídos relacionados à doença valvar, sendo que ambos podem predispor a embolização cardiogênica e AVC.
6. A **palpação das artérias temporais** é útil para o diagnóstico de arterite de células gigantes, na qual os vasos podem ser sensíveis à dor, nodulares ou sem pulso.

Exame neurológico

Pacientes com distúrbios cerebrovasculares podem ou não apresentar achados neurológicos anormais ao exame. Um exame normal é esperado, por exemplo, após a resolução de um AIT. Quando são encontrados déficits neurológicos, a meta do exame é definir o local anatômico da lesão, que pode sugerir a causa ou o tratamento ideal do AVC. Por exemplo, evidência clara de que existe envolvimento da circulação anterior pode levar à avaliação angiográfica, contemplando uma possível correção cirúrgica de uma lesão da carótida interna. O estabelecimento de que os sintomas estão associados com a circulação vertebrobasilar ou com um infarto lacunar irá ditar uma abordagem diferente.

1. Devem ser procurados **déficits cognitivos** que indiquem lesões corticais na circulação anterior. Por exemplo, se existe uma afasia, o distúrbio subjacente não pode estar na circulação posterior e não é provável que represente um infarto lacunar. Isto também é verdadeiro para lesões no hemisfério não dominante, que produzem síndromes do lobo parietal como negligência unilateral ou apraxia construtiva.
2. De modo similar, **anormalidades do campo visual** excluem infarto lacunar. No entanto, a

hemianopsia pode ocorrer com o envolvimento da artéria cerebral média ou posterior, que supre as radiações ópticas e o córtex visual primário, respectivamente. Uma hemianopsia isolada sugere infarto de artéria cerebral posterior, pois a hemianopsia decorrente de AVC da artéria cerebral média deve produzir déficits adicionais.

3. **Paralisias oculares**, **nistagmo ou oftalmoplegia internuclear** atribuem a lesão subjacente ao tronco cerebral e, assim, à circulação posterior.
4. A **hemiparesia** pode ser decorrente de lesões nas regiões corticais cerebrais supridas pela circulação anterior, vias motoras descendentes no tronco cerebral supridas pelo sistema vertebrobasilar, ou lacunas em locais subcorticais (coroa radiada, cápsula interna) ou em locais do tronco cerebral. No entanto, a hemiparesia que afeta a face, a mão ou o braço mais do que a perna é característica de lesões dentro da distribuição da artéria cerebral média. A hemiparesia que não é seletiva no que diz respeito à face, ao braço e à perna é consistente com oclusão da artéria carótida interna ou do tronco da artéria cerebral média, infarto lacunar na cápsula interna ou nos núcleos da base, ou doença do tronco cerebral. Uma hemiparesia cruzada – ou seja, envolvendo a face de um lado e o resto do corpo do outro lado – significa que a anormalidade deve estar situada entre o nível do núcleo do nervo facial (VII) e a ponte e a decussação das pirâmides na medula.
5. **Déficits sensoriais corticais** como astereognosia ou agrafestesia com preservação das modalidades sensoriais primárias implica um déficit cortical cerebral dentro do território da artéria cerebral média. Déficits hemissensoriais isolados, sem envolvimento motor associado, geralmente têm origem lacunar. Déficits sensoriais cruzados resultam de lesões no tronco cerebral na medula, como aqueles observados na síndrome medular lateral (síndrome de Wallenberg, Capítulo 8).
6. A **hemiataxia** geralmente indica lesão no tronco cerebral ipsilateral ou no cerebelo, mas também pode ser produzida por um AVC lacunar na cápsula interna.

INVESTIGAÇÕES

EXAMES DE SANGUE

Estes exames devem ser feitos de rotina para detectar causas tratáveis de AVC e para excluir condições que possam imitar um AVC. Os exames recomendados são listados adiante.

Hemograma completo

Um hemograma completo pode identificar as causas possíveis de AVC (p. ex., trombocitose, policitemia, anemia falciforme, ou leucocitose) ou infecção concomitante que pode complicar a evolução clínica. Por razões não esclarecidas, uma leucocitose elevada na admissão também pode indicar um resultado pior para o AVC.

Marcadores inflamatórios

Uma VHS aumentada é observada na arterite de células gigantes e em outras vasculites. Proteína C-reativa (CRP, de *C-reactive protein*) elevada é um marcador de inflamação sistêmica associado com risco aumentado de AVC.

Ensaio sorológico para sífilis

Um ensaio para treponema, como FTA-ABS ou MHA-TP (ou VDRL no LCS), indica se o paciente teve sífilis. Um teste negativo, portanto, exclui a arterite sifilítica como a causa do AVC.

Glicemia

A determinação do nível de glicose no sangue é extremamente importante, pois uma hipoglicemia ou hiperglicemia pode se manifestar por sinais neurológicos, mascarando um AVC. A hipoglicemia associada com sinais focais, convulsões ou coma requer a administração imediata de glicose para prevenir um dano cerebral permanente (Capítulo 3), e a hiperglicemia (hiperglicemia hiperosmolar não cetótica ou cetoacidose diabética) também requer um tratamento específico imediato (Capítulo 4). Uma hiperglicemia no momento da apresentação, mesmo independente, indica um resultado pior para o AVC, embora o benefício do tratamento para reduzir a glicemia seja incerto nesse cenário.

Lipídeos no soro

A determinação do colesterol total e HDL pode ajudar a avaliar os riscos para AVC.

ELETROCARDIOGRAMA (ECG)

Um ECG deve ser feito de rotina para detectar infarto miocárdio que não foi reconhecido anteriormente, ou arritmias cardíacas, como a fibrilação atrial, que predispõe ao AVC embólico.

PUNÇÃO LOMBAR

A punção lombar deve ser realizada em casos selecionados, para excluir hemorragia subaracnóidea (manifestada por xantocromia e hemácias) ou para docu-

mentar uma sífilis meningovascular (VDRL reativo) como a causa do AVC. O procedimento, as possíveis complicações e a análise dos resultados foram descritos detalhadamente no Capítulo 2.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) OU RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

Uma TC ou RM (**Figura 13-14**) devem ser feitas de rotina para distinguir entre infarto e hemorragia como causa do AVC, para excluir outras lesões (p. ex., tumor, abscesso) que possam imitar um AVC, e para localizar a lesão. Uma TC sem contraste costuma ser preferida para o diagnóstico inicial, pois é amplamente disponível e rápida, além de ser capaz de distinguir rapidamente entre isquemia e hemorragia. No entanto, sua sensibilidade nas primeiras seis horas é limitada. A RM pode ser superior à TC para demonstrar infartos isquêmicos precoces, mostrando acidentes vasculares isquêmicos no tronco cerebral ou no cerebelo, e detectando oclusões trombóticas dos seios venosos. Os benefícios relativos da TC e da RM no diagnóstico do AVC são discutidos mais detalhadamente no Capítulo 2.

RM ponderada em difusão (**DWI**, de *diffusion-weighted MRI*) e **RM ponderada em perfusão** (**PWI**, de *perfusion-weighted MRI*) são técnicas de imagem adicionais que podem ser úteis para a detecção precoce (permitindo um tratamento precoce) e para o prognóstico de um AVC. A DWI mede o movimento browniano de moléculas de água dentro dos tecidos. Como a oclusão arterial reduz a difusão de água em minutos a horas, a DWI é superior à TC para a detecção de AVC nas primeiras 12 horas após o início do quadro. Anormalidades de DWI também tendem a predizer o volume final do infarto em um AVC da circulação anterior, embora os defeitos da difusão algumas vezes sejam observados com AITs, e pequenos AVCs ou AVCs de tronco cerebral podem escapar da detecção. A PWI determina a perfusão capilar dos tecidos e permite o cálculo do fluxo sanguíneo cerebral. Alguns estudos sugerem que a DWI delineia um núcleo isquêmico, enquanto a PWI descreve a extensão total da hipoperfusão. De acordo com esta formulação, a diferença entre as anormalidades de DWI e PWI (**discrepância entre difusão-perfusão**) representa o tecido com risco de infarto, mas que pode ser salvo, o que equivale aproximadamente à penumbra isquêmica. Assim, a discrepância entre difusão-perfusão pode indicar até que ponto a trombólise ou outros tratamentos podem ser benéficos. Ambas as técnicas são consideradas no Capítulo 2.

EXAMES VASCULARES DE IMAGEM

Uma grande variedade de técnicas de imagem está disponível para identificar causas estruturais subjacentes da doença cerebrovascular (p. ex., vasculite, displasia fibromuscular, dissecção arterial, malformação arteriovenosa) e para detectar e caracterizar lesões da carótida externa que possam ser operadas em pacientes apropriados. A **angiografia de subtração digital**, na qual o meio de contraste é injetado dentro da artéria femoral, seguida por imagens de raios X, é altamente sensível e específica para a detecção de estenose moderada a grave da artéria carótida interna extracraniana. No entanto, essa técnica é invasiva e carrega um risco de complicações neurovasculares, tendo sido amplamente suplantada por métodos não invasivos.

A **ultrassonografia com Doppler** também pode detectar uma estenose de artéria carótida interna e é um exame não invasivo, mas pode ser incapaz de distinguir entre estenose e oclusão, e não visualiza a anatomia vascular circundante. No entanto, sua segurança e uma taxa baixa de resultados falso-negativos levaram a sua ampla utilização como teste de rastreamento.

A **angiorressonância magnética** (ARM) contrastada é usada nos dias de hoje como um método não invasivo para substituir a angiografia de subtração digital, a despeito de sua resolução um pouco mais baixa. A **angiotomografia** é uma abordagem alternativa, embora envolva exposição à radiação e possa ser obscurecida por artefatos causados pelo cálcio contido nas placas ateromatosas.

Certas características anatômicas das placas ateromatosas – como um grande núcleo lipídico, um revestimento fibroso atenuado ou roto, ou hemorragia dentro da placa – podem estar associadas com um risco aumento para AVC. Por isso, os métodos de representação por imagem da placa carotídea, como **RM de alta resolução** ou **tomografia por emissão de pósitron ^{18}fluorodesoxiglicose**, podem ser úteis do ponto de vista diagnóstico.

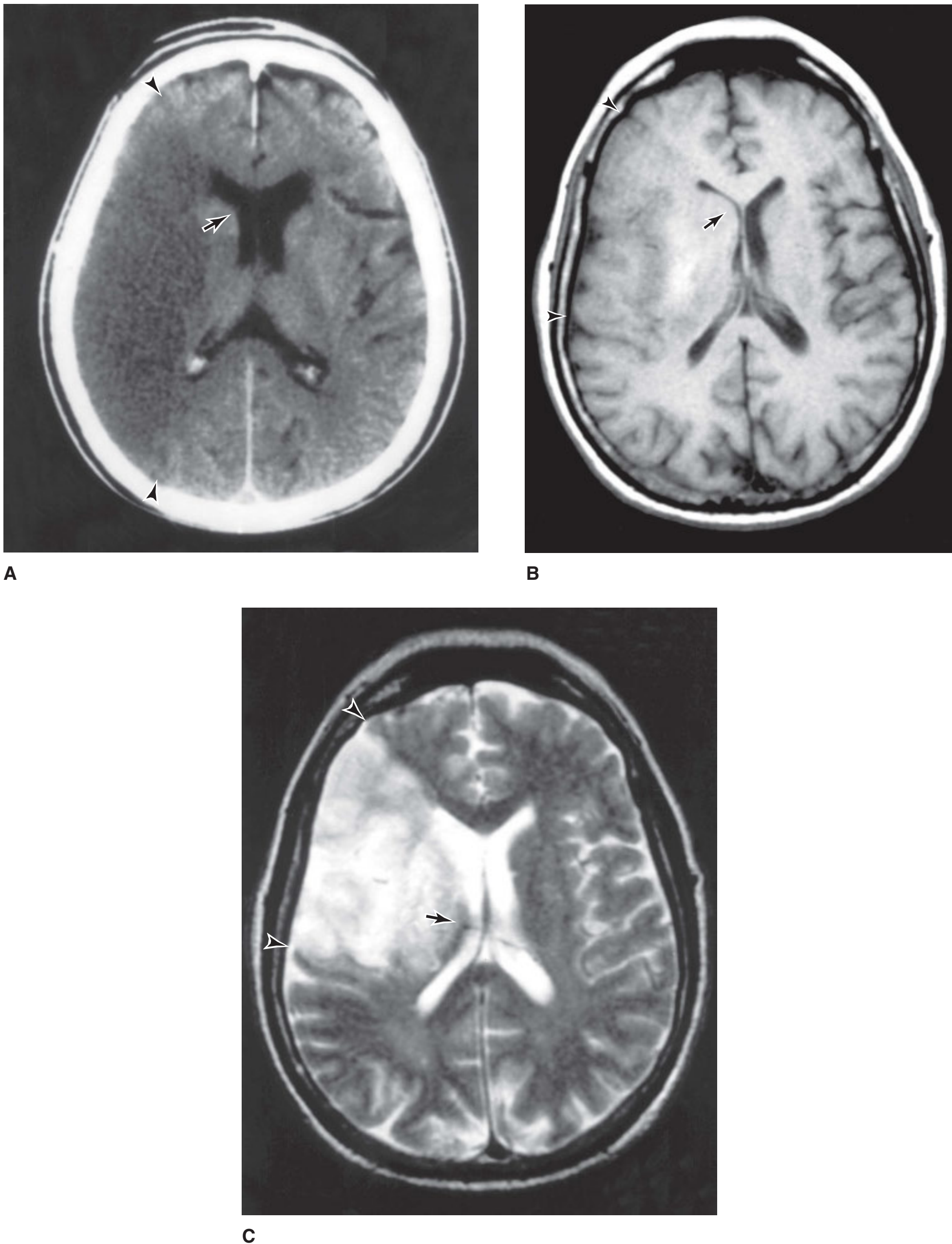
A **ultrassonografia transcraniana com Doppler** algumas vezes é usada na avaliação de suspeita de estenose da artéria carótida interna intracraniana, da artéria cerebral média ou da artéria basilar, e para a detecção e o seguimento do vasoespasmo cerebral após hemorragia subaracnóidea aneurismática.

ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia pode ser útil para demonstrar as lesões cardíacas responsáveis por AVC embólico em pacientes com trombo mural, doença valvar ou mixoma atrial, por exemplo.

ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)

O EEG raramente é útil na avaliação de um AVC. No entanto, ele pode ajudar a diferenciar entre um dis-



▲ **Figura 13-14** Exames de imagem no AVC isquêmico, no território da artéria cerebral média. (**A**) TC mostrando sulcos corticais de baixa densidade e apagados (***entre as pontas de seta***) e compressão do corno anterior do ventrículo lateral (***seta***). (**B**) RM ponderada em T1 mostrando perda das marcas sulcais (***entre as pontas de seta***) e compressão do corno anterior do ventrículo lateral (***seta***). (**C**) IRM ponderada em T2 mostrando aumento da intensidade de sinal (***entre as pontas de seta***) e compressão ventricular (***seta***).

túrbio convulsivo e AITs ou entre infartos lacunares e infartos corticais, em alguns pacientes nos quais essas possibilidades não podem ser distinguidas de outra maneira.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em pacientes que apresentam disfunção do sistema nervoso central de início súbito, um AVC isquêmico

deve ser distinguido de processos estruturais e metabólicos que possam imitar um AVC. Deve-se suspeitar de um processo subjacente que não seja uma isquemia cerebral focal quando o déficit neurológico resultante não está em conformidade com a distribuição de qualquer artéria cerebral isolada. Além disso, os AVCs normalmente não comprometem a consciência na ausência de déficits focais profundos, enquanto outros distúrbios cerebrais podem fazê-lo.

Os distúrbios vasculares que algumas vezes podem ser confundidos com AVC isquêmico incluem hemorragia intracerebral, hematoma subdural ou epidural e hemorragia subaracnóidea decorrente de ruptura de um aneurisma ou malformação vascular. Essas condições muitas vezes podem ser distinguidas por uma história de traumatismo ou cefaleia excruciante no início do quadro, por uma depressão mais ou menos acentuada da consciência ou pela presença de rigidez de nuca durante o exame. Tais condições podem ser excluídas por TC ou RM.

Outras lesões estruturais do cérebro, como tumor ou abscesso, também podem produzir sintomas cerebrais focais de início agudo. O abscesso cerebral é sugerido pela presença de febre concorrente, e tanto o abscesso como o tumor em geral podem ser diagnosticados por TC ou RM. Distúrbios metabólicos, particularmente a hipoglicemia e a hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, podem se apresentar de um modo semelhante a um AVC. Portanto, o nível sérico da glicose deve ser determinado em todos os pacientes com AVC aparente.

TRATAMENTO

Os fármacos usados para a prevenção e o tratamento de doenças cerebrovasculares estão listados na **Tabela 13-6**. O tratamento relacionado com as causas específicas subjacentes vasculares, cardíacas e hematológicas do AVC (p. ex., fármacos anti-inflamatórios, antibióticos ou antiarrítmicos) foi abordado anteriormente na seção referente à *Etiologia*.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Fatores de risco

A prevenção primária do AVC deve ser direcionada primeiramente para a correção ou melhora de **fatores de risco modificáveis** conhecidos, como hipertensão, tabagismo, dislipidemia, diabetes, obesidade e atividade física (Tabela 13-1).

Ácido acetilsalicílico

Evidências atuais apoiam a administração de ácido acetilsalicílico para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (incluindo, mas não de modo específico, o AVC) em pacientes com risco aumentado (6 a 10%) de apresentarem tais eventos em 10 anos. Isso incluiria, por exemplo, um homem de 65 anos ou uma mulher de 71 anos de idade com pressão arterial sistólica elevada-normal não tratada de 140 mmHg e sem outros fatores de risco (diabetes, tabagismo, doença vascular coronária, fibrilação atrial ou hipertrofia ventricular esquerda).

Tabela 13-6 Fármacos para o tratamento da doença cerebrovascular

Fármaco	Via de administração	Dosagem
Anticoagulantes		
Heparina	IV	Para TTPa = 1,5 a 2,0 x controle
Varfarina	VO	Para INR = 2,0 a 3,5
Rivaroxaban	VO	20 mg ao dia
Dabigatran	VO	110 a 150 mg duas vezes ao dia
Apixaban	VO	5 mg duas vezes ao dia
Agentes antiplaquetários		
Ácido acetilsalicílico	VO	81 a 325 mg/dia
Ácido acetilsalicílico/dipiridamol[1]	VO	25/200 mg duas vezes ao dia
Ticlopidina	VO	250 mg duas vezes ao dia
Clopidogrel	VO	75 mg ao dia
Trombolíticos		
Ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA)	IV IA	0,9 mg/kg uma vez Não estabelecida

IA, intra-arterial; IV, intravenosa; VO, via oral.
[1]Formulação de liberação prolongada.

Fonte cardioembólica

O tratamento preventivo primário também está indicado em pacientes com distúrbios cardíacos que predispõem ao AVC, como fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio com trombo ventricular ou prótese valvar cardíaca mecânica. O tratamento com **varfarina** dose-ajustado, com uma meta internacional padronizada (INR) de 2,0 a 3,0, reduz o risco de AVC nesses pacientes em cerca de 50 a 75%. O **rivaroxaban** (20 mg diários por via oral), um fator inibidor Xa administrado em uma dose fixa e que não requer a monitoração dos fatores de coagulação, parece ser tão eficaz quanto a varfarina para a profilaxia do AVC na

fibrilação atrial não valvar, com menos complicações de sangramento. A ácido acetilsalicílico é bem menos eficaz, e a cardioversão é ineficaz para esse propósito.

Estenose assintomática da artéria carótida

A estenose assintomática da carótida produzindo 70 a 99% de redução no diâmetro vascular também está associada com um risco aumentado de acidente vascular. A obstrução total da carótida não é um fator de risco, pois a ausência de sintomas implica em compensação adequada pela circulação colateral. Se a estenose assintomática deve ser tratada de modo medicamentoso (com fármacos antiplaquetários) ou cirúrgico (com endarterectomia carótida ou implante de *stent* na artéria carotídea [discutido adiante]) depende de vários fatores, incluindo a taxa de complicação cirúrgica, que deve ser ≤ 3% para cirurgia a ser considerada em pacientes assintomáticos.

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO

Um ataque isquêmico transitório, ou AIT, é um episódio de isquemia cerebral focal que se resolve rápida e completamente, em geral em uma hora. Por definição, um paciente com AIT não apresenta déficit neurológico residual no momento do diagnóstico. A meta do tratamento é prevenir AVCs subsequentes, que acontecem em cerca de 5 a 7% dos pacientes dentro de 48 horas e 10 a 15% dos pacientes dentro de três meses após o AIT.

Investigações

A internação hospitalar é preferida para que, caso os sintomas retornem, possam ser rapidamente atendidos. Os pacientes devem ser avaliados urgentemente com exames de sangue (hemograma completo, tempo de protrombina e tromboplastina parcial, taxa de hemossedimentação, teste de treponema para a sífilis, glicemia) e ECG para identificar as causas subjacentes de doença cerebrovascular, além de RM com DWI ou TC para documentar AIT ou AVC e para excluir outras causas. Pacientes com sintomas ou achados de imagem consistentes com isquemia da circulação anterior, e que sejam bons candidatos para a cirurgia, devem ser submetidos à angiografia por RM, angiotomografia ou ultrassonografia com Doppler para detectar lesões operáveis na artéria carótida extracraniana. Uma ecocardiografia deve ser realizada se houver predisposição para distúrbio cardíaco, ou quando os sintomas sugerem êmbolo cardiogênico (p. ex., AITs recorrentes com sintomas relacionados a territórios diferentes).

Tratamento medicamentoso

1. A **pressão arterial** em geral não deve ser reduzida agudamente, para não haver risco de redução da perfusão de um tecido cerebral em situação de risco.
2. **Anticoagulação** com **heparina**, administrada em infusão intravenosa contínua para obter um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 1,5 a 2,5 o valor de controle, seguida por varfarina, administrada por via oral para atingir uma relação internacional normalizada (INR) de 2,0 a 3,5, ou **outro anticoagulante por via oral** (Tabela 13-6), está indicada quando uma fonte embólica cardíaca parece ser a responsável.
3. **Tratamento antiplaquetário** com ácido acetilsalicílico/dipiridamol, ácido acetilsalicílico isolado ou clopidogrel (Tabela 13-6) é recomendado para AITs de origem presumidamente não cardiogênica, caso não sejam encontradas outras lesões vasculares passíveis de cirurgia (ou seja, não existe lesão, estenose carotídea extracraniana de < 50 a 70%, oclusão completa da carótida, lesão intracraniana ou lesão da circulação posterior), ou quando o paciente não é candidato a endarterectomia carotídea ou implante de *stent*.
4. **Estatinas** (p. ex., atorvastatina, 80 mg diários por via oral) também reduzem o risco de AVC e de outros eventos cardiovasculares em pacientes com AIT.

Tratamento intervencionista

Diferentemente do AVC agudo (discutido mais adiante), o AIT não costuma ser considerado uma indicação para tratamento trombolítico, embora existam controvérsias quanto a isso.

Tratamento cirúrgico

1. A **endarterectomia da carótida** (remoção cirúrgica do trombo de uma artéria carótida interna ou comum estenosada na região do pescoço) é indicada para pacientes com AITs da circulação anterior e com estenose carotídea de alto grau (70 a 99%) – e para pacientes selecionados com estenose moderada (50 a 70%) – do lado apropriado responsável por causar os sintomas. O benefício líquido da endarterectomia assume uma morbidade cirúrgica perioperatória e uma taxa de mortalidade inferior a 6%.
2. O **implante de *stent* na artéria carótida**, envolvendo a inserção transluminal percutânea de um *stent* de níquel ou titânio e um dispositivo de proteção embólica, tem uma eficácia similar para a estenose de carótida extracraniana, em comparação com a endarterectomia, assumindo uma morbidade perioperatória e uma taxa de mortalidade similares. A colocação de *stent* está associada com um risco aumentado de AVC durante o procedimento, mas com uma redução do risco

de infarto do miocárdio durante o procedimento. Considerando o efeito adverso geralmente maior do AVC que o do infarto do miocárdio sobre a qualidade de vida, a endarterectomia carotídea ainda permanece superior, embora para alguns pacientes a colocação de *stent* possa ser preferível (p. ex., pacientes mais jovens).

3. A **estenose intracraniana da artéria carótida** atualmente não é uma indicação de cirurgia. Para pacientes com estenose sintomática maior do que 70% da artéria carótida interna intracraniana, da artéria cerebral média, da artéria vertebral ou da artéria basilar, um tratamento medicamentoso agressivo (o uso de dois fármacos antiplaquetários e a correção dos fatores de risco cardiovasculares) é superior à colocação de *stent* para prevenir o AVC.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL AGUDO

Em contraste com o AIT, um diagnóstico de AVC implica em um déficit neurológico focal persistente, que pode melhorar, ficar estável ou piorar (AVC em evolução ou AVC progressivo) quando o paciente é visto inicialmente.

Investigações

As investigações foram descritas anteriormente para AIT.

Tratamento medicamentoso

1. A **pressão arterial** em geral não deve ser reduzida agudamente, a não ser que seja alta o suficiente (> 185 mmHg sistólica ou > 110 mmHg diastólica) para transformar um candidato elegível sob os demais pontos de vista em um candidato inelegível para o tratamento trombolítico (ver adiante).
2. **Anticoagulação** com heparina, seguida pelo uso de um anticoagulante oral, está indicada, como descrito anteriormente para AIT e na Tabela 13-6, caso a história, o exame físico e as investigações diagnósticas apontem para um êmbolo cardíaco como a causa provável do AVC. Embora a anticoagulação imediata possa resultar em hemorragia dentro do infarto, isso raramente afeta de modo adverso o resultado final, a não ser que o infarto seja maciço. O risco de hemorragia é mais do que compensado pelo risco particularmente alto de embolização recorrente, logo após um AVC embólico, de modo que a anticoagulação não deve ser retardada nesse cenário.
3. **Tratamento antiplaquetário** com ácido acetilsalicílico/dipiridamol, ácido acetilsalicílico isoladamente ou clopidogrel (Tabela 13-6) deve ser administrado na ausência de uma fonte cardioembólica, caso não sejam encontradas lesões vasculares passíveis de cirurgia (ou seja, não existe lesão, estenose carotídea extracraniana de < 50 a 70%, oclusão completa da carótida, lesão intracraniana ou lesão da circulação posterior), ou quando o paciente não é candidato a tratamento cirúrgico ou intervencionista.
4. **Estatinas** podem ser administradas para reduzir o risco de acidentes vasculares futuros e de outros eventos cardiovasculares, como foi descrito anteriormente para AIT.
5. **Agentes antiedema** como manitol ou corticosteroides não demonstraram melhorar o resultado do AVC.
6. **Agentes neuroprotetores**, como barbitúricos, antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas excitatórios do receptor de aminoácido e antioxidantes, não demonstraram melhorar o resultado do AVC.

Tratamento intervencionista

1. **Trombólise intravenosa** – A administração intravenosa de um ativador tecidual recombinante do plasminogênio (rtPA, de *recombinant tissue plasminogen activator*, ou alteplase) dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas reduz a incapacidade e a mortalidade decorrente de um AVC isquêmico. O fármaco é administrado em uma dose de 0,9 mg/kg, até uma dose total máxima de 90 mg; 10% da dose são administrados em um *bolus* intravenoso e o restante é administrado como infusão intravenosa contínua durante 60 minutos.

   As contraindicações da trombólise estão relacionadas com o desejo de evitar o tratamento desnecessário de pacientes que estejam melhorando de modo espontâneo ou que possam não se beneficiar do tratamento, ou com a possibilidade de exacerbar complicações hemorrágicas (incluindo hemorragia intracerebral). As contraindicações concebidas para evitar tratamentos desnecessários ou ineficazes incluem presença de déficits neurológicos apenas pequenos ou em resolução; começo dos sintomas mais de seis horas antes do início do tratamento, e hipoglicemia (glicose sanguínea < 50 mg/dL), que pode imitar um AVC. As contraindicações relacionadas com complicações hemorrágicas incluem traumatismo, cirurgia ou hemorragia recentes; pressão arterial superior a 185 mmHg sistólica ou acima de 110 mmHg diastólica, e um distúrbio da coagulação (INR > 1,7, TTPa elevada ou contagem de plaquetas < 100.000/mm^3).

   Dentro das primeiras 24 horas após a administração de rtPA, não devem ser administrados anticoagulantes nem agentes antiplaquetários, a

pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada, e procedimentos como punção arterial e colocação de acessos venosos centrais, passagens de cateteres vesicais e sondas nasogástricas devem ser evitados.

2. **Trombólise intra-arterial** – A administração intra-arterial de rtPA é uma abordagem investigativa para o tratamento de AVC que pode estar associada com melhora das taxas de recanalização, em comparação com a administração intravenosa de rtPA, mas que leva a um início mais lento do tratamento. rtPA intra-arterial e rtPA intravenoso e intra-arterial combinado se encontram em estudo.
3. **Retirada de coágulo** – O tratamento endovascular mecânico com dispositivos para a retirada de coágulo, como MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism*, ou remoção mecânica de êmbolo na embolia cerebral), aprovado pela Food and Drug Administration, pode ser útil para o tratamento do AVC, especialmente na oclusão isolada da artéria cerebral média, e quando combinado com rtPA. No entanto, ainda são necessários estudos adicionais dessa abordagem.

Tratamento cirúrgico

As indicações para o tratamento cirúrgico de um AVC completo são limitadas. Quando o paciente deteriora como uma consequência de compressão do tronco cerebral após um infarto cerebelar, no entanto, a descompressão da fossa posterior com evacuação do tecido cerebral infartado pode salvar a vida do paciente.

A endarterectomia carotídea de emergência algumas vezes é feita no AVC agudo, mas tem uma taxa de complicação elevada. A endarterectomia realizada duas semanas ou mais após o AVC pode ser útil quando menos do que a totalidade do território suprido pelo vaso afetado foi infartado (AVC parcial). A craniotomia descompressiva algumas vezes é usada em um esforço para evitar herniação transtentorial e óbito em pacientes com AVC hemisférico extenso. Uma cirurgia de *bypass* extracraniano (artéria temporal superficial), para intracraniano (artéria cerebral média) (EC-IC) costuma estar reservada para circunstâncias especiais, como moyamoya.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL CRÔNICO

O tratamento do AVC na fase crônica está dirigido para a prevenção secundária, para evitar recorrência e otimização do resultado do evento já ocorrido.

Prevenção secundária

A prevenção secundária envolve medidas similares àquelas empregadas na prevenção primária, incluindo a correção de fatores de risco modificáveis e a administração de fármacos antiplaquetários e estatinas (ou anticoagulantes orais, quando a fonte cardioembólica persiste).

Reabilitação

A maioria dos pacientes apresenta melhora espontânea da função neurológica nos 3 a 6 meses após o AVC, mas tratamento físico, ocupacional ou fonoaudiológico pode fornecer benefícios adicionais. Recomenda-se o início precoce e intensivo do tratamento de reabilitação, e a motivação do paciente é um fator importante. Exemplos de tratamentos com forte evidência de benefício incluem fisioterapia induzida por restrição e treinamento assistido por robôs para a função do braço, exercícios orientados para a forma física e cardiorrespiratória e treinamento para caminhada, além de terapia ocupacional para as atividades da vida diária.

Estimulação cerebral não invasiva

Alguns estudos indicam que a estimulação do hemisfério afetado ou a inibição do hemisfério contralateral com estimulação magnética transcraniana ou estimulação direta pode melhorar a função motora ou da linguagem em pacientes com AVCs. A significância clínica desses efeitos ainda não está clara.

Farmacoterapia

A recuperação de um AVC pode ser comprometida por fármacos sedativos e realçada por fármacos estimulantes. Os últimos incluem os antidepressivos (tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina), que costumam ser administrados para a depressão pós-AVC, mas que alguns estudos sugerem ter efeitos benéficos adicionais sobre as atividades da vida diária, a função cognitiva, a destreza, a marcha e a mortalidade.

COMPLICAÇÕES

Complicações médicas são comuns após um AVC e podem afetar o resultado. Estas complicações incluem infecções (especialmente pneumonia aspirativa e infecções do trato urinário), arritmias cardíacas, disfagia, sangramento gastrintestinal, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e depressão. Em alguns casos, como arritmia e depressão, as complicações podem resultar diretamente de lesões cerebrais. Esses distúrbios são tratados como em outras circunstâncias.

PROGNÓSTICO

Após um AVC, o resultado do quadro é influenciado por diversos fatores, sendo os mais importantes a natureza e a gravidade do déficit neurológico resultante.

A idade do paciente, a causa do AVC e os distúrbios médicos coexistentes também afetam o prognóstico. De modo geral, um pouco menos de 80% dos pacientes com AVC sobrevivem durante pelo menos um mês, e as taxas de sobrevida de 10 anos estão próximas de 35%. O último item é surpreendente, considerando a idade avançada na qual os AVCs normalmente ocorrem. Dos pacientes que sobrevivem ao período agudo, cerca de metade a dois terços recuperam uma vida independente, enquanto cerca de 15% requerem cuidados institucionais.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

HEMORRAGIA HIPERTENSIVA

EPIDEMIOLOGIA

A hemorragia intracerebral é responsável por 10 a 15% dos AVCs, sendo que a hipertensão é a causa subjacente mais frequente de hemorragia intracerebral não traumática. A incidência é menor em brancos que em outros grupos étnicos, o que se relaciona com as taxas de hipertensão.

FISIOPATOLOGIA

Autorregulação cerebral

A autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (**Figura 13-15**), que é obtida por alterações no calibre das pequenas artérias cerebrais de resistência, mantém o fluxo sanguíneo cerebral constante, enquanto a pressão arterial sistêmica se eleva e diminui. A gama das pressões sanguíneas autorreguladas é variável, mas normalmente é ampla.

Em indivíduos normotensos, a pressão arterial média mais baixa, na qual a autorregulação é eficaz, é de cerca de 60 mmHg. Abaixo desse nível, as alterações do calibre das artérias cerebrais não podem compensar a redução da pressão de perfusão. Portanto, o fluxo sanguíneo cerebral diminui, causando confusão, vertigens e escurecimento visual. Se a pressão arterial média cair para menos de 35 a 40 mmHg, ocorre sonolência e perda da consciência. Por outro lado, com pressões sanguíneas acima do limite superior da autorregulação (150 a 200 mmHg), o fluxo sanguíneo cerebral aumenta, o que pode produzir encefalopatia hipertensiva (Capítulo 4).

Em indivíduos cronicamente hipertensos, a curva de autorregulação está deslocada; isso pode ser decorrente de danos às pequenas paredes arteriais. O limite inferior da variação autorreguladora aumenta; assim, o fluxo sanguíneo cerebral diminui quando a pressão arterial média cai para menos do que cerca de 120 mmHg. Isto torna a redução acentuada da pressão arterial – em especial para níveis hipotensos – potencialmente perigosa. Como foi observado antes na seção sobre tratamento da isquemia cerebral focal, este é um risco particular em pacientes com AVC isquêmico agudo.

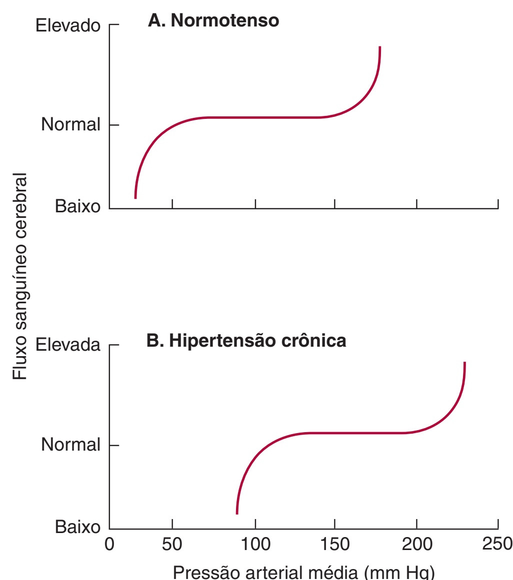


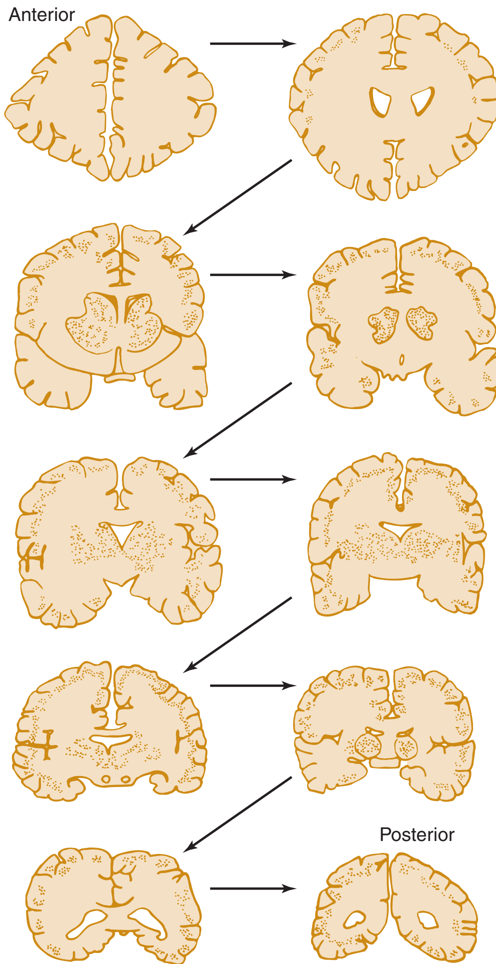
Figura 13-15 Autorregulação cerebrovascular. (**A**) O fluxo sanguíneo cerebral é mantido na faixa normal em uma ampla variação de pressões sanguíneas. Com pressões muito baixas, ocorre hipoperfusão cerebral, levando à síncope. Pressões que aumentam além da variação autorreguladora podem causar uma encefalopatia hipertensiva. (**B**) Alterações estruturais nas artérias cerebrais desviam a variação autorreguladora para pressões sanguíneas mais elevadas. Hipoperfusão e síncope podem ocorrer com pressões normais, e pressões associadas com encefalopatia hipertensiva encontram-se aumentadas.

Hipertensão crônica

A hipertensão crônica parece promover alterações estruturais nas paredes das pequenas artérias cerebrais penetrantes e nas arteríolas, consistindo em **necrose fibrinoide** (algumas vezes denominada **lipo-hialinose**) e **aneurismas miliares** (**Charcot-Bouchard**) (**Figura 13-16**). Embora a relação exata entre elas e com a hemorragia hipertensiva ainda seja debatida, a necrose fibrinoide pode enfraquecer as paredes vasculares, predispondo-as à formação de aneurismas e sua ruptura.

Hipertensão aguda

O papel da hipertensão aguda – em oposição à hipertensão crônica – na patogênese da hemorragia intracerebral é incerto. A maioria dos pacientes com hemorragia intracerebral está hipertensa após o evento,





▲ **Figura 13-16** Distribuição de aneurismas de Charcot-Bouchard (*pontilhado*) subjacentes à hemorragia intracerebral hipertensiva.

mas isso pode ser explicado pela hipertensão de base, pela resposta vasopressora ao aumento da pressão intracraniana (reflexo de Cushing), ou por ambas. Além disso, grandes hemorragias intracerebrais são uma característica incomum da encefalopatia hipertensiva aguda. No entanto, o fato de que alguns pacientes com hemorragia intracerebral espontânea não têm história de hipertensão e não apresentam sinais de doença hipertensiva de órgão final, sugere que episódios hipertensivos mais agudos podem estar envolvidos, como a ocorrência de hemorragia cerebral em pacientes jovens após abuso de anfetamina ou cocaína.

Efeitos de hematoma

Hemorragias hipertensivas causam compressão em vez de destruição do tecido cerebral adjacente, resultando em redução da perfusão e do metabolismo da região ao redor do hematoma. No entanto, a significância clínica desse fenômeno ainda é incerta. Produtos da degradação do sangue extravasado podem causar inflamação e lesão secundária. O edema ao redor do hematoma é máximo cerca de três dias após uma hemorragia intracerebral não traumática. A extensão do edema está relacionada com o tamanho do hematoma, que é um previsor de mau prognóstico, mas o edema em si não é um fator prognóstico independente. O aumento da pressão intracraniana resulta em tamponamento do vaso rompido, mas também pode levar a herniação cerebral e óbito.

PATOLOGIA

A maioria das hemorragias hipertensivas se origina em áreas de predileção que correspondem a ramos arteriais penetrantes longos, juntamente com necrose fibrinoide; aneurismas de Charcot-Bouchard (ver anteriormente) são encontrados na necropsia. Esses ramos incluem os ramos caudado e putaminal das artérias cerebrais médias (42%), os ramos da artéria basilar que suprem a ponte (16%), os ramos talâmicos das artérias cerebrais posteriores (15%), os ramos das artérias cerebelares superiores, que suprem os núcleos dentados e a substância branca profunda do cerebelo (12%), e alguns ramos da substância branca das artérias cerebrais (10%), especialmente nos lobos parieto-occipitais e nos lobos temporais. Na fase aguda, após uma hemorragia intracerebral, existe edema ao redor do hematoma e, frequentemente, deslocamento de estruturas cerebrais adjacentes, além de apagamento ventricular. Na fase crônica, a única anormalidade pode ser um defeito em fenda, correspondente ao hematoma reabsorvido, circundado de margens pigmentadas contendo macrófagos carregados de hemossiderina.

Achados clínicos

A hemorragia hipertensiva ocorre sem aviso, mais comumente enquanto o paciente está acordado. A cefaleia está presente em 50% dos casos e pode ser grave; vômito é comum. A pressão arterial está elevada, de modo que uma pressão arterial normal ou baixa em

um paciente com AVC torna o diagnóstico de hemorragia hipertensiva improvável.

Após uma hemorragia, o edema em desenvolvimento produz piora clínica durante minutos a dias. No entanto, a duração do sangramento ativo é breve, e ressangramento em geral não ocorre. Depois que os déficits estão estabilizados, a melhora é lenta. Pode ocorrer um retorno considerável da função neurológica, embora a mortalidade seja de cerca de um terço em seis meses, e muitos pacientes tornam-se permanentemente incapazes de cuidar de si mesmos.

Hemorragias hipertensivas maciças podem romper através do tecido cerebral para dentro dos ventrículos, um quadro associado com prognóstico pobre; a ruptura direta pelo manto cortical é incomum. O óbito frequentemente se deve à herniação causada pelo efeito de massa.

As características clínicas variam com o local da hemorragia (**Tabela 13-7**).

Hemorragia cerebral profunda

Os dois locais mais comuns de hemorragia hipertensiva são o **putame** e o **tálamo**, que são separados pela perna posterior da cápsula interna. Este segmento da cápsula interna é atravessada pelas fibras motoras descendentes e pelas fibras sensoriais ascendentes, incluindo as radiações ópticas (**Figura 13-17**). A pressão exercida por um hematoma lateral (putaminal) ou medial (talâmico), portanto, produz um déficit sensorimotor contralateral.

Em geral, a hemorragia putaminal leva a um déficit motor mais grave, e a hemorragia talâmica leva a um distúrbio sensorial mais grave. Uma hemianopsia homônima pode ocorrer como um fenômeno transitório após hemorragia talâmica e, frequentemente, é um achado persistente na hemorragia do putame. Nas grandes hemorragias talâmicas, os olhos podem exibir um **desvio tônico para baixo**, como se o paciente estivesse olhando para a ponta do nariz, em decorrência do envolvimento do centro mesencefálico do

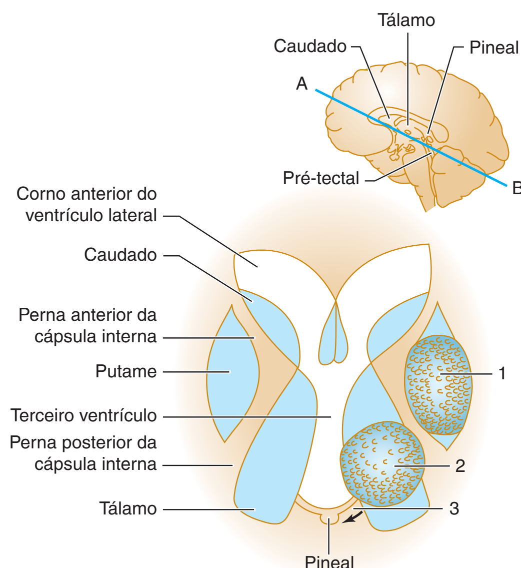


Figura 13-17 Relações anatômicas na hemorragia cerebral profunda. (**No topo**) Plano de secção. (**Abaixo**) Hemorragias no putame (1) e no tálamo (2) podem comprimir ou seccionar a perna posterior adjacente da cápsula interna. Hemorragias talâmicas também podem se estender para dentro dos ventrículos ou comprimir o hipotálamo ou o centro mesencefálico do olhar para cima (3).

olhar para cima. Afasia pode ocorrer se a hemorragia de ambos os lados exercer pressão sobre as áreas corticais da linguagem. Uma síndrome afásica associada com hemorragia localizada para dentro do tálamo foi descrita e tem um excelente prognóstico de recuperação completa.

Hemorragia lobar

As hemorragias hipertensivas também ocorrem na substância branca subcortical situada abaixo dos lobos frontais, parietais, temporais e occipitais. Os si-

Tabela 13-7 Características clínicas da hemorragia intracerebral hipertensiva

Localização	Coma	Pupilas	Movimentos oculares	Distúrbio sensorimotor	Hemianopsia	Convulsões
Putame	Comum	Normais	Desvio ipsilateral	Hemiparesia	Comum	Incomuns
Tálamo	Comum	Pequenas, lentas	Pode ocorrer desvio para baixo e desvio medial	Déficit hemissensorial	Pode ocorrer transitoriamente	Incomuns
Lobar	Incomum	Normais	Normais ou desvio ipsilateral	Hemiparesia ou déficit hemissensorial	Comum	Comuns
Ponte	Precoce	Puntiformes	Horizontais ausentes	Quadriparesia	Nenhuma	Nenhuma
Cerebelo	Tardio	Pequenas, reativas	Comprometidos tardiamente	Ataxia da marcha	Nenhuma	Nenhuma

nais e sintomas variam de acordo com a localização, mas podem incluir cefaleia, vômito, hemiparesia, déficits hemissensoriais, afasia e anormalidades de campo visual. As convulsões são mais frequentes que nas hemorragias em outras localizações, enquanto o coma é menos frequente.

Hemorragia pontina

O sangramento dentro da ponte produz coma em segundos a minutos e costuma levar ao óbito em 48 horas. Os achados oculares normalmente incluem pupilas puntiformes. Os movimentos oculares horizontais estão ausentes ou comprometidos, mas os movimentos oculares verticais podem estar preservados. Em alguns pacientes, pode haver ***bobbing* ocular**, uma excursão para baixo e bilateral dos olhos com intervalos de cerca de cinco segundos. Os pacientes comumente estão quadriparéticos e apresentam postura descerebrada. Algumas vezes existe hipertermia. A hemorragia costuma romper para dentro do quarto ventrículo, e uma extensão rostral da hemorragia para dentro do mesencéfalo resultando em pupilas médias fixas é comum. Em contraste com a apresentação clássica da hemorragia pontina descrita anteriormente, pequenas hemorragias, que poupam o sistema ativador reticular – e que estão associadas com déficits menos graves e uma excelente recuperação – também ocorrem.

Hemorragia cerebelar

Sinais característicos de hemorragia cerebelar – cefaleia, tontura, vômito e **incapacidade de ficar em pé ou andar** – iniciam subitamente, dentro de minutos após o início do sangramento. Embora os pacientes possam, inicialmente, estar alertas ou só levemente confusos, grandes hemorragias levam ao coma dentro de 12 horas em 75% dos casos e após 24 horas em 90% dos casos. Quando o coma está presente desde o início, o quadro clínico pode ser indistinguível do quadro clínico da hemorragia pontina.

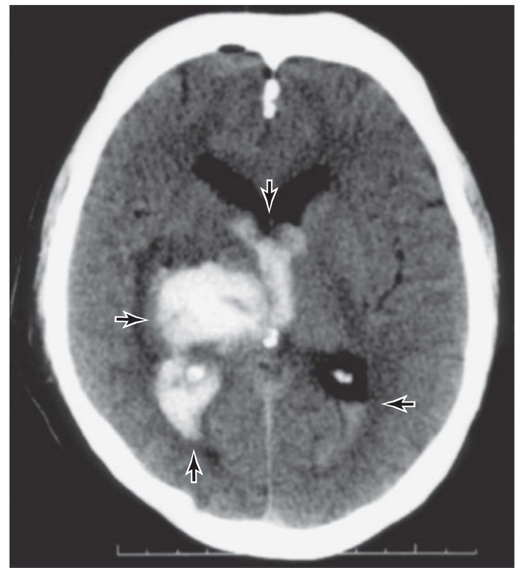
Achados oculares comuns incluem comprometimento do olhar para o lado da lesão ou **desvio forçado para longe da lesão**, causado pela pressão sobre o centro pontino do olhar lateral. Um **desvio inclinado** também pode ocorrer, no qual o olho ipsilateral à lesão encontra-se deprimido. As pupilas são pequenas e reativas. Fraqueza facial ipsilateral do tipo neurônio motor inferior ocorre em cerca de 50% dos casos, mas a força nos membros está normal. Uma ataxia de membro geralmente é leve ou está ausente. As respostas plantares são flexoras precocemente na evolução, mas se tornam extensoras quando o tronco cerebral fica comprometido e o quadro do paciente deteriora. Comprometimento do olhar voluntário ou reflexo para cima indica **herniação transtentorial para cima** do verme cerebelar e do mesencéfalo, levando à compressão da região pré-tectal. Isso implica em um mau prognóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hemorragias no putame, talâmicas e lobares podem ser difíceis de distinguir de infartos cerebrais. Em alguma extensão, a presença de cefaleia grave, náuseas e vômito, além de comprometimento da consciência, é uma dica útil de que tenha ocorrido uma hemorragia. Uma TC (**Figura 13-18**) ou RM, com gradiente de eco, identifica definitivamente o distúrbio subjacente.

A principal armadilha diagnóstica na hemorragia cerebelar é não considerar o diagnóstico em decorrência da **ausência de ataxia de membros**. Como observado anteriormente, o sinal cerebelar mais proeminente nesses pacientes costuma ser a incapacidade de ficar em pé ou andar; por essa razão, a postura e o equilíbrio devem ser examinados em qualquer paciente que apresente cefaleia, tontura ou vômito de início agudo.

Acidente vascular de tronco cerebral ou infarto cerebelar podem imitar hemorragia cerebelar, mas podem ser facilmente distinguidos por TC ou RM. O LCS irá confirmar o diagnóstico de hemorragia, mas um líquido claro não exclui a possibilidade de hematoma intracerebelar, e uma punção lombar pode



▲ **Figura 13-18** TC na hemorragia intracerebral hipertensiva. O sangue é observado como um sinal de alta densidade no local da hemorragia no tálamo (***seta esquerda***) e se estende para dentro do terceiro ventrículo (***seta superior***) e para os cornos occipitais dos ventrículos laterais ipsilaterais (***seta inferior***) e contralaterais (***seta direita***).

precipitar o processo de herniação. Portanto, a punção lombar não é recomendada na suspeita de hemorragia cerebelar. Assim como a hemorragia cerebelar, uma vestibulopatia periférica aguda também produz náuseas, vômitos e ataxia da marcha. Cefaleia grave, distúrbio da consciência, pressão arterial elevada ou idade mais avançada no início do quadro favorecem o diagnóstico de hemorragia cerebelar.

TRATAMENTO

Medicamentoso

O tratamento medicamentoso inicial inclui apoio à via aérea com ventilação assistida, se necessário. O uso de fármacos anti-hipertensivos é controverso, pois a redução da pressão arterial sistêmica pode comprometer o fluxo sanguíneo cerebral, levando ao infarto do hematoma circundante, enquanto uma hipertensão continuada pode aumentar o tamanho do hematoma. Uma recomendação é reduzir a pressão sistêmica sistólica para cerca de 180 mmHg, usando fármacos vasodilatadores com meia-vida curta. Outra abordagem envolve o uso de pasta de nitroglicerina (1/2 a 1 polegada [2,54 cm] usada topicamente), que pode ser rapidamente retirada da pele para a interrupção de seu efeito, se necessário. Se uma sobrecarga de volume contribui para a hipertensão, o uso parcimonioso de um diurético (p. ex., furosemida, de 10 mg por via intravenosa em pacientes que nunca usaram o fármaco a 40 mg por via intravenosa em pacientes que estão acostumados a usá-lo) pode ser útil.

Algumas vezes são prescritos corticosteroides para reduzir o edema vasogênico em pacientes com hemorragia intracerebral, mas existem poucas evidências de seu benefício. Agentes antiedematosos fornecem um alívio somente temporário. O tratamento hemostático com fator VII recombinante ativado não melhora o resultado.

Cirúrgico

1. **Hemorragia cerebelar** – A intervenção terapêutica mais importante na hemorragia hipertensiva é a descompressão cirúrgica da fossa posterior ou a remoção endoscópica dos hematomas cerebelares. Isto pode reverter o déficit neurológico e, se feito prontamente, pode evitar um desfecho fatal ou uma deterioração inesperada. As indicações incluem deterioração neurológica, compressão de tronco cerebral e hidrocefalia, mas os resultados são melhores em pacientes conscientes.
2. **Hemorragia lobar** – A evacuação cirúrgica também pode ser útil para hematomas lobares, em especial aqueles localizados dentro de cerca de 1 cm da superfície cerebral e operados em 12 horas, aproximadamente. Pacientes com função neurológica normal, que começam a deteriorar, são candidatos ideais. A evacuação estereotática ou endoscópica, quando disponível, está associada com menos complicações que a craniotomia aberta. O prognóstico está diretamente relacionado com o nível de consciência antes da cirurgia, e a cirurgia em geral não é útil em um paciente que já se encontra comatoso.
3. **Hemorragia profunda** – A cirurgia não está indicada para hemorragias hipertensivas pontinas ou cerebrais profundas, pois na maioria dos casos a descompressão espontânea ocorre com ruptura para dentro dos ventrículos – e as áreas em questão são acessíveis somente a expensas de um cérebro sobrejacente normal.
4. **Hemorragia intraventricular e hidrocefalia** – Cada uma dessas complicações é um indicador prognóstico pobre. A drenagem ventricular e a derivação ventriculoperitoneal podem ajudar a remover coágulos intraventriculares, aliviando a obstrução das vias do líquido cerebrospinal. A remoção endoscópica de sangue intraventricular e a administração intraventricular de agentes trombolíticos encontram-se em estudo.

OUTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

TRAUMATISMO

A hemorragia intracerebral é uma consequência frequente de traumatismo craniano fechado. Ela pode ocorrer sob o crânio, no local do impacto ou em um local diretamente oposto ao impacto (lesão por contragolpe). As localizações mais comuns são os polos frontais e temporais. O aparecimento das hemorragias traumáticas na TC pode estar retardado durante até 24 horas após a lesão; a RM permite uma identificação mais precoce.

MALFORMAÇÕES VASCULARES

Anomalias vasculares que podem produzir hemorragia intracerebral incluem malformações arteriovenosas (MAVs) ou aneurismas saculares. As MAVs consistem em artérias tortuosas e veias dilatadas, e se originam durante o desenvolvimento, quando os leitos capilares intervenientes não se formam. Os aneurismas saculares resultam de uma fraqueza das paredes arteriais, especialmente em pontos de ramificação ao redor do círculo de Willis.

As MAVs podem ser assintomáticas ou podem causar hemorragia, convulsões, cefaleia ou déficits neurológicos focais. Quando o problema são as con-

vulsões, a terapia com anticonvulsivantes é o tratamento de escolha. No caso de hemorragia, no entanto, que costuma ser intracerebral, mas que pode se estender para dentro do espaço subaracnoide, a remoção cirúrgica está indicada para prevenir novo sangramento, desde que a malformação seja cirurgicamente acessível.

Os aneurismas geralmente se apresentam com hemorragia subaracnóidea, mas em alguns locais (p. ex., artéria cerebral média) podem sangrar para dentro do parênquima cerebral. Os aneurismas são discutidos no Capítulo 6.

HEMORRAGIAS DENTRO DE INFARTOS CEREBRAIS

Alguns infartos cerebrais, especialmente quando de origem embólica, são acompanhados de hemorragia espontânea dentro do infarto. A conversão hemorrágica também pode ocorrer durante tratamento trombolítico ou com anticoagulante. A conversão hemorrágica de um AVC isquêmico não significa, necessariamente, um prognóstico pior.

ABUSO DE ANFETAMINA OU COCAÍNA

O uso intravenoso, intranasal e oral de anfetamina ou cocaína pode resultar em hemorragia intracerebral, que normalmente ocorre dentro de minutos a horas depois da administração da droga. A maioria dessas hemorragias está localizada na substância branca subcortical, podendo estar relacionada a uma elevação aguda da pressão arterial, levando a hemorragia espontânea ou ruptura de uma anomalia vascular, ou arterite induzida por drogas.

ANGIOPATIA CEREBRAL AMILOIDE

A angiopatia cerebral amiloide (congofílica) é uma causa rara de hemorragia intracerebral. Os depósitos amiloides estão presentes nas paredes de pequenos vasos sanguíneos corticais e nas meninges. O distúrbio é mais comum em pacientes idosos (média de idade de 70 anos) e costuma produzir hemorragia lobar em locais múltiplos. Alguns casos resultam de mutações na proteína precursora amiloide βA4 (*APP*) ou no gene cistatina 3 (*CST3*), e sua hereditariedade é autossômica dominante.

LEUCOENCEFALITE HEMORRÁGICA AGUDA

Este é um distúrbio desmielinizante e hemorrágico que, caracteristicamente, segue uma infecção respiratória e tem uma evolução fulminante, resultando em óbito depois de alguns dias. Pequenas hemorragias múltiplas são encontradas no cérebro, e hemácias podem ser observadas no LCS.

HEMORRAGIA DENTRO DE TUMORES

O sangramento dentro de tumores cerebrais primários ou metastáticos é uma causa ocasional de hemorragia intracerebral. Tumores associados com hemorragia incluem melanoma, carcinoma pulmonar, glioma, carcinoma de mama, carcinoma de célula renal e oligodendroglioma. Sangramento dentro de um tumor deve ser considerado quando um paciente com câncer conhecido apresenta deterioração neurológica aguda; também pode ser uma manifestação de apresentação de um câncer.

COAGULOPATIAS

A hemorragia cerebral é uma complicação de distúrbios dos fatores de coagulação e das plaquetas, como a hemofilia (deficiência do fator VIII) e a púrpura trombocitopênica idiopática.

ANTICOAGULAÇÃO E TRATAMENTO TROMBOLÍTICO

Pacientes que recebem heparina ou varfarina têm um risco aumentado para o desenvolvimento de hemorragia intracerebral espontânea ou traumática.

ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL

ETIOLOGIA

Uma isquemia cerebral global ocorre quando o fluxo de sangue é inadequado para atender as necessidades metabólicas cerebrais, como na parada cardíaca. Disso pode resultar um espectro de distúrbios neurológicos. A maior gravidade do envolvimento neurológico na isquemia do que na anoxia pura pode ser decorrente do fato de que, na primeira condição, a liberação de glicose e a remoção de metabólitos potencialmente tóxicos também estão comprometidas.

PATOLOGIA

As alterações neuropatológicas dependem do grau e da duração da isquemia cerebral.

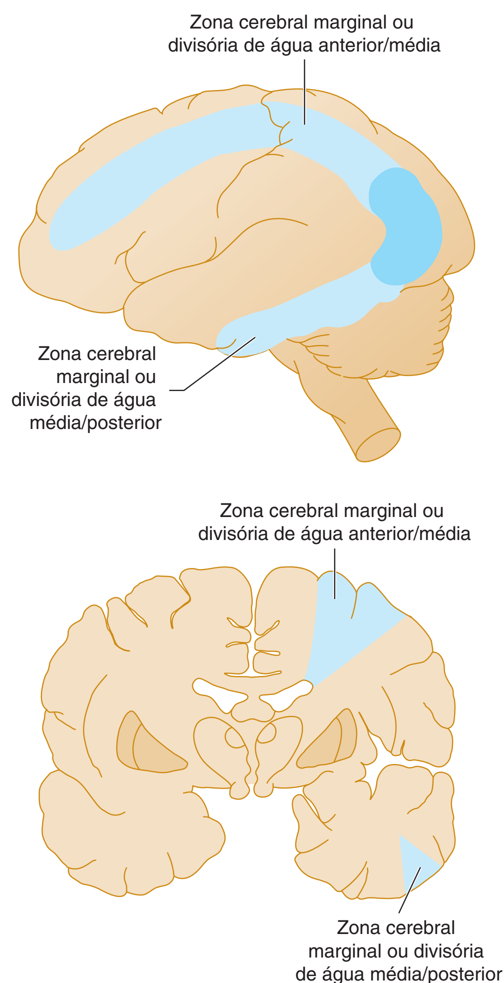
DISTRIBUIÇÃO

A interrupção completa do fluxo sanguíneo cerebral, seguida de perfusão, como ocorre na parada cardíaca com ressuscitação, produz danos que afetam seletivamente os neurônios metabolicamente vulneráveis do córtex cerebral, dos núcleos da base e do cerebelo. Com uma hipotensão menos profunda por períodos prolongados, os danos se concentram em regiões anatomicamente vulneráveis, as **zonas fronteiriças**

(ou **regiões "divisoras de águas"**), situadas entre os territórios supridos pelas principais artérias do córtex cerebral, do cerebelo, dos núcleos da base e da medula espinal. O dano é mais grave na região entre os territórios supridos pelas artérias cerebral anterior, média e cerebral posterior (**Figura 13-19**).

FATORES MODIFICANTES

Uma redução das necessidades energéticas cerebrais, como ocorre com a anestesia profunda ou a hipotermia, pode minimizar ou prevenir lesão cerebral decorrente de eventos isquêmicos. Por outro lado, a hiperglicemia ou os estados de hipermetabolismo, como ocorrem no estado de mal epiléptico, podem aumentar o dano cerebral isquêmico. Doença aterosclerótica oclusiva, superposta em artérias craniocervicais, pode levar a assimetrias na distribuição do dano cerebral decorrente de pan-hipoperfusão.



▲ **Figura 13-19** Distribuição dos infartos cerebrais da zona marginal ou das zonas divisórias de água (áreas em azul).

ACHADOS CLÍNICOS

ISQUEMIA BREVE

Encefalopatias reversíveis são comuns após breves episódios de parada circulatória sistêmica. Nesses casos, o coma persiste por menos de 12 horas. Pode ocorrer confusão transitória ou amnésia ao despertar, mas a recuperação é rápida e completa. Alguns pacientes apresentam amnésia anterógrada grave e amnésia retrógrada variável, além de um afeto despreocupado e indiferente, com ou sem confabulação. A recuperação frequentemente ocorre dentro de 7 a 10 dias, mas pode estar retardada por um mês ou mais. Esta síndrome pode refletir um dano bilateral e reversível do tálamo ou do hipocampo.

ISQUEMIA PROLONGADA

Coma

Os pacientes geralmente estão comatosos por pelo menos 12 horas após a parada cardíaca e podem apresentar déficits motores focais ou multifocais, sensoriais e cognitivos duradouros. A recuperação completa pode não ocorrer ou levar semanas a meses. Alguns pacientes eventualmente são capazes de levar uma vida independente, enquanto aqueles mais gravemente incapacitados podem necessitar de cuidados em uma instituição. O coma é considerado em detalhes no Capítulo 3.

Disfunção cerebral focal

Os sinais neurológicos focais presentes após uma parada cardíaca incluem cegueira cortical parcial ou completa, fraqueza de ambos os braços (paresia bibraquial) e quadriparesia. A **cegueira cortical** costuma ser transitória, mas pode ser permanente. Ela provavelmente resulta de isquemia desproporcionada dos polos occipitais em decorrência de sua localização na zona fronteiriça entre as artérias cerebrais média e posterior. A **paresia bibraquial** resulta de um infarto bilateral do córtex motor na zona fronteiriça entre as artérias cerebrais anterior e média.

Estado vegetativo persistente

Alguns pacientes que inicialmente estão comatosos após uma parada cardíaca sobrevivem e acordam, mas permanecem funcionalmente decorticados e não conscientes de seu meio ambiente. Esses pacientes normalmente apresentam abertura espontânea dos olhos, ciclos de sono e vigília, movimentos oculares

espontâneos e reflexos medulares e do tronco cerebral. O estado vegetativo persistente (Capítulo 3) é, portanto, diferente do coma e parece estar associado com destruição do neocórtex. Um estado vegetativo persistente associado com um EEG isoelétrico (plano) é denominado **morte neocortical**. Estados vegetativos persistentes devem ser distinguidos de **morte cerebral** (Capítulo 3), na qual as funções cerebrais e do tronco cerebral estão ausentes.

Síndromes da medula espinal

A medula espinal parece ser mais resistente à isquemia transitória do que o cérebro, de modo que a lesão medular decorrente de hipoperfusão costuma ser acompanhada de envolvimento cerebral profundo. No entanto, a hipoperfusão ocasionalmente leva a um infarto medular isolado. Nesses casos, as estruturas anteriores e centrais da medula espinal são mais envolvidas em decorrência de sua localização na região fronteiriça crítica, entre os territórios supridos pelas artérias espinais anterior e posterior (Capítulo 9). Esses divisores de água, especialmente nos níveis superior e inferior da medula torácica, são vulneráveis a quedas profundas na pressão de perfusão. No período agudo, um acidente vascular medular por hipotensão produz paraplegia flácida e retenção urinária. O nível sensorial na região torácica se caracteriza por um comprometimento mais acentuado da sensibilidade térmica e dolorosa do que da sensibilidade tátil. Com o passar do tempo, a paralisia flácida é substituída por paraplegia espástica, com reflexos tendinosos vivos nas pernas e respostas extensoras plantares.

TRATAMENTO

O tratamento clínico de pacientes em coma causado por isquemia cerebral global envolve imediata restauração da circulação cerebral adequada, eliminação de arritmias cardíacas, manutenção de uma pressão arterial sistêmica eficaz e correção de anormalidades acidobásicas ou eletrolíticas. A assistência ventilatória pode ser necessária quando a depressão medular ou a lesão da parede torácica impedem uma ventilação adequada; uma suplementação de oxigênio também pode ser administrada.

A **hipotermia induzida** de 32 a 34°C durante 12 a 24 horas demonstrou melhorar o resultado neurológico após parada cardíaca. Os mecanismos envolvidos são incertos e provavelmente sejam múltiplos, mas podem incluir redução das necessidades metabólicas cerebrais e inibição da inflamação e das cascatas da coagulação.

O tratamento com corticosteroides, diuréticos osmóticos, antagonistas dos canais de cálcio e hiperventilação não melhora o prognóstico.

PROGNÓSTICO

A meta do prognóstico neurológico após parada cardíaca é distinguir entre pacientes que tenham ou não *chance* de recuperação significativa, definida como algo diferente de um estado vegetativo ou completamente dependente. Os melhores indicadores prognósticos continuam sendo os indicadores clínicos. Especificamente, uma recuperação significativa é excluída por qualquer um dos seguintes achados 72 horas após a parada:

1. **Ausência bilateral da reação pupilar à luz** – Desde que não haja outra causa, como administração prévia de fármacos cicloplégicos.
2. **Resposta motora à dor bilateralmente ausente ou descerebrada (extensão dos membros superiores e extensores)** – Assim, a postura de decorticação (flexão nos membros superiores e extensão nos membros inferiores), embora de natureza reflexa, não exclui a recuperação.
3. **Ausência bilateral de reflexo corneano** – Este reflexo assume a inexistência de uma explicação mecânica local, como cicatrizes corneanas ou a presença de lentes de contato.
4. **Ausência de movimentos oculares em resposta à irrigação de cada orelha com água gelada** – Alguns fármacos que podem comprometer os movimentos oculares reflexos, em especial os sedativos hipnóticos, não devem ter sido administrados recentemente.
5. **Estado de mal epiléptico mioclônico** – Em contrapartida, convulsões tônico-clônicas generalizadas (incluindo estado de mal epiléptico) e mioclonias multifocais não sincrônicas são úteis do ponto de vista prognóstico.

REFERÊNCIAS

Geral

Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared. Stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40:2068-2072.

Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010;119:277-290.

Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke. Incidence, risk factors, and outcome. *Neurology.* 2011;76:993-999.

Wu T-C, Grotta JC. Stroke treatment and prevention. Five new things. *Neurology Clin Pract.* 2010;75(suppl 1):S16-S21.

Fatores de risco

Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82-93.

Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:256-265.
Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359:1811-1821.
Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:60-68.
Gall SL, Donnan G, Dewey HM, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population based study. *Neurology.* 2010;74:975-981.
Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:517-584.
O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-123.
Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207.
Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115:2761-2788.
The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-140.

Isquemia cerebral focal – Fisiopatologia

Brown GC. Nitric oxide and neuronal death. *Nitric Oxide.* 2010;23:153-165.
Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol.* 2006;59: 735-742.
Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature.* 2010;468:305-309.
Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol.* 2008; 63:272-287.
Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: II. Restorative therapies. *Ann Neurol.* 2008;63:549-560.
del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1836-1851.
Edvinsson LIH, Povlsen GK. Vascular plasticity in cerebrovascular disorders. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1554-1571.
Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:682-696.
Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011;17:796-808.
Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103: 13198-13202.
Liebeskind DS. Stroke: the currency of collateral circulation in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:645-646.
Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C, et al. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010;67:181-198.
Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med.* 2011;365:537-547.
Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1802:80-91.
Xiong ZG, Pignataro G, Li M, Chang SY, Simon RP. Acid--sensing ion channels (ASICs) as pharmacological targets for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8:25-32.

Isquemia cerebral focal – Causas

Birnbaum J, Hellman DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009;66:704-709.
Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:148-160.
Fagniez O, Tertian G, Dreyfus M, Ducreux D, Adams D, Denier C. Hematological disorders related cerebral infarctions are mostly multifocal. *J Neurol Sci.* 2011;304:87-92.
Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine.* 2009;88:227-235.
Hansson GK. Atherosclerosis—an immune disease. The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis.* 2009;202:2-10.
Haq SA, Heitner JF, Sacchi TJ, Brener SJ. Long-term effect of chronic oral anticoagulation with warfarin after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2010;123:250-258.
Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-325.
Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701.
Plouin P-F, Ridker PM, Hansson GK. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:28.
Que Y-A, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:322-336.
Saposnik G, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2011;42:1158-1192.
Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361:1827-1837.
Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, et al. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine.* 2008;87:335-344.

Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123:612-624.
Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J.* 2007;83:389-394.
Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood.* 2009;114:5117-5125.
Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155-66

Achados clínicos e investigações

Campbell BCV, Purushotham A, Christensen S, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;32:50-56.
Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke.* 2009;40:2276-2293.
Krishnaswamy A, Klein JP, Kapadia SR. Clinical cerebrovascular anatomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:530-539.
Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:145-155.
Liebeskind DS. Imaging the future of stroke: I. Ischemia. *Ann Neurol.* 2009;66:574-590.
Lövblad K-O, Baird A. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2010;52:175-187.
Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G.Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Jun 22. [Epub ahead of print]
Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. *Neurology.* 2010;75:177-185.
U-King-Im JM, Young V, Gillard JH. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2009;8:569-580.

Isquemia cerebral focal – Tratamento médico

Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:1655-1711.
Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2008;39:1647-1652.
Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-1860.
Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42:693-699.
Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2011; 42:227-276.
Johnston SC, Albers GW, Gorelick PB, et al. National Stroke Association recommendations for systems of care for transient ischemic attack. *Ann Neurol.* 2011;69:872-877.
Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet.* 2009;374:1557-1565.
Leiria TLL, Lopes RD, Williams JB, Katz JN, Kalil RA, Alexander JH. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:514-522.
Mistri AK, Robinson TG, Potter JF. Pressor therapy in acute ischemic stroke: systematic review. *Stroke.* 2006;37:1565-1571
Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
Röther J, Crijns H. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: the role of new antiarrhythmic and antithrombotic drugs. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:314-322.
The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360:2066-2078
Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-1373.
Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-1237.

Isquemia cerebral focal – Tratamento intervencionista

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329.
Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534-542.
Rouchaud A, Mazighi M, Labreuche J, et al. Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke. A clinical registry study and systematic review. *Stroke.* 2011;42:1289-1294.
Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, et al. Equipoise among recanalization strategies. *Neurology.* 2010;74:1069-1076.
Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2011;364:2138-2146.

Isquemia cerebral focal – Tratamento cirúrgico

Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363:11-23.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365:993-1003.
Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. A comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke.* 2011;42:687-692.
Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 358:1572-1579.
International Carotid Stenting Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:985-997.
Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215-222.

Isquemia cerebral focal – Reabilitação

Burns MM, Greenberg DA. Antidepressants in the treatment of stroke. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1237-1241.
Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010;37:243-251.
Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet.* 2011;377:1693-1702.

Hemorragia intracerebral

Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9:105-118.
Shobha N, Sylaja PN, Kapral MK, Fang J, Hill MD; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Differences in stroke outcome based on sex. *Neurology.* 2010;74:767-771.

Hemorragia intracerebral

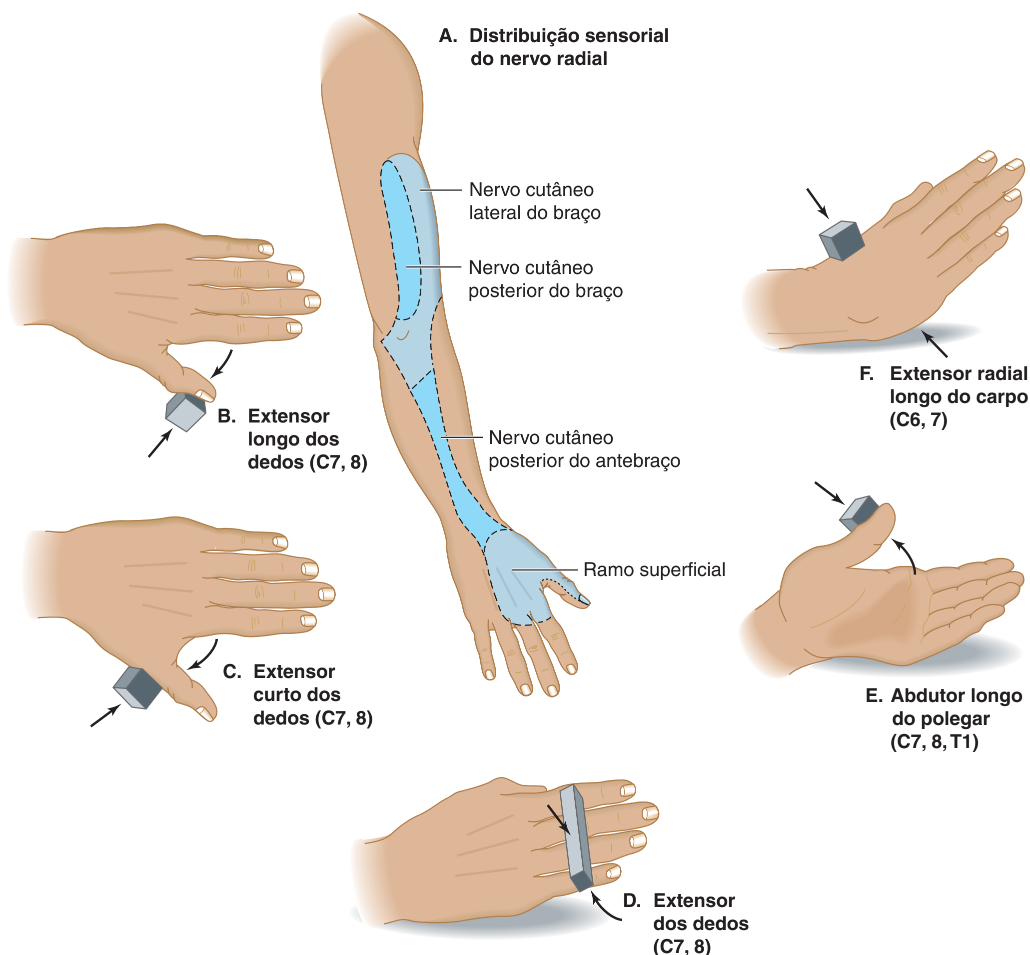
Arima H, Anderson CS, Wang JG, et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension.* 2010;56:852-858.
Arima H, Wang JG, Huang Y, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage. The INTERACT trial. *Neurology.* 2009;73:1963-1968.
Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:659-670.
Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-2137.
Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology.* 2010;74:494-501.
Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemmorhage. *Lancet.* 2009;373:1632-1644.
Rosenblum WI. Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: a critical reappraisal. *Acta Neuropathol.* 2008; 116:361-369.

Isquemia cerebral global

Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 2010;68:907-914.
Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2010;363:1256-1264.
Lay C, Badjatia N. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12:336-342.
Young GB. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2009;361:605-611.

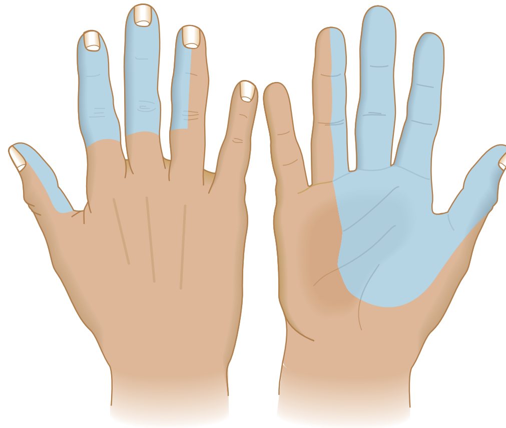
Apêndice: exame clínico de distúrbios comuns de nervos periféricos isolados

As ilustrações a seguir são um guia para o exame das funções sensorial e motora selecionadas de certos nervos periféricos: radial (**Figura A-1**), mediano (**Figura A-2**), ulnar (**Figura A-3**), fibular (peroneal) (**Figura A-4**) e femoral (**Figura A-5**). A distribuição sensorial do nervo cutâneo femoral lateral e do nervo obturatório também é apresentada (**Figuras A-6** e **A-7**). Não houve a pretensão de ilustrar os achados de uma lesão em qualquer nível em particular dos nervos apresentados. Os déficits sensoriais podem ser menos extensos que o campo sensorial completo de um nervo, porque os campos de dois nervos se sobrepõem, porque uma lesão nervosa distal afeta somente parte do campo, ou porque modalidades sensoriais diferentes apresentam envolvimento diferencial.

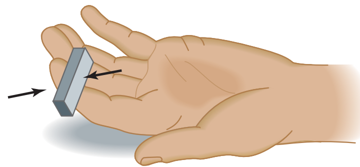


▲ Figura A-1 Teste do nervo radial. (**A**) Distribuição sensorial. O nervo radial supre a superfície dorsolateral do braço, do antebraço, do punho e da mão; a superfície dorsal do polegar; a superfície dorsal dos dedos indicador e médio, acima das articulações interfalângicas distais, e a metade lateral da superfície dorsal do dedo anelar, acima da articulação interfalângica distal. (**B**) Extensor longo do polegar. O polegar está estendido junto à articulação interfalângica contra uma resistência. (**C**) Extensor curto do polegar. O polegar está estendido junto à articulação metacarpofalângica contra uma resistência. (**D**) Extensor dos dedos. Os dedos estão estendidos junto às articulações metacarpofalângicas contra uma resistência. (**E**) Abdutor longo do polegar. O polegar está abduzido (elevado em um plano a 90 graus em relação à palma da mão) junto à articulação carpometacarpal contra uma resistência. (**F**) Extensor radial longo do carpo. O punho está estendido em direção ao lado radial (polegar) contra uma resistência.

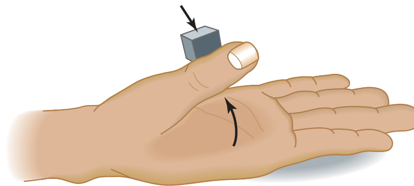
Nervo mediano



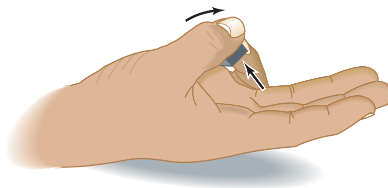
A. Distribuição sensorial do nervo mediano



B. Flexor profundo dos dedos I e II (C7, **8**, T1)



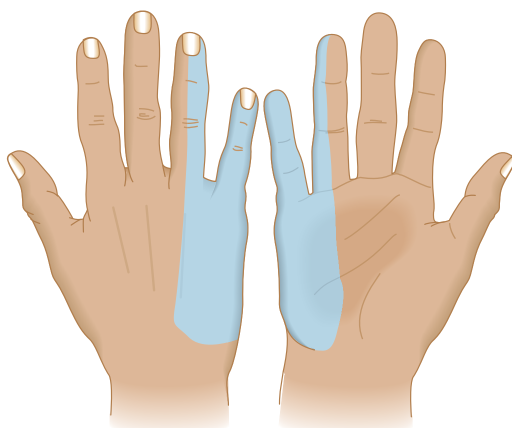
C. Abdutor curto do polegar (C8, **T1**)



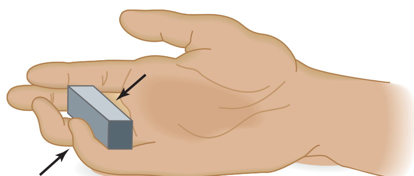
D. Oponente do polegar (C8, **T1**)

Figura A-2 Teste do nervo mediano. (**A**) Distribuição da sensibilidade. O nervo mediano supre a superfície dorsal dos dedos indicador e médio, a metade lateral da superfície dorsal do dedo anelar, os dois terços laterais da palma da mão, a superfície palmar do polegar, do dedo indicador, do dedo médio, e a metade lateral da superfície palmar do dedo anelar. (**B**) Flexor profundo dos dedos I e II. Os dedos indicador e médio estão fletidos nas articulações interfalângicas contra uma resistência. (**C**) Abdutor curto do polegar. O polegar está abduzido (elevado a 90 graus em relação ao plano palmar da mão) nas articulações metacarpofalângicas contra uma resistência. (**D**) Oponente do polegar. O polegar está cruzado sobre a palma da mão, para tocar o dedo mínimo contra uma resistência.

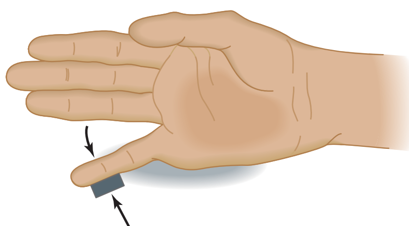
Nervo ulnar



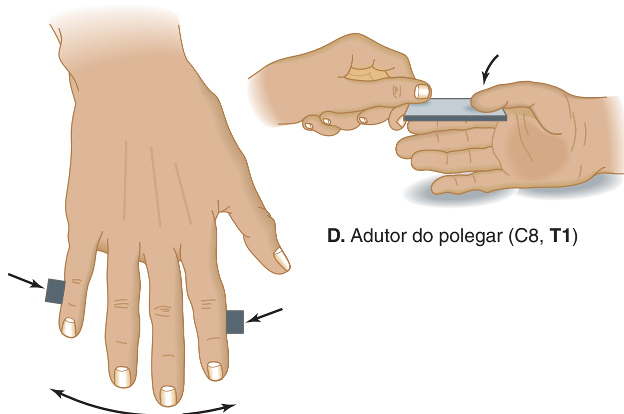
A. Distribuição sensorial do nervo ulnar



B. Flexor profundo dos dedos III e IV (**C8**, T1)



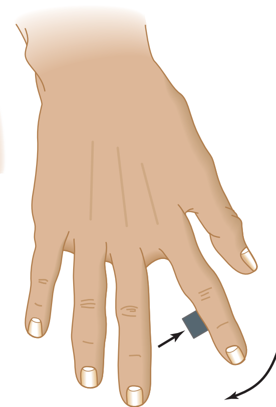
C. Abdutor do dedo mínimo (C8, **T1**)



D. Adutor do polegar (C8, **T1**)



E. Interósseos dorsais (C8, **T1**)



F. Primeiro interósseo palmar (C8, **T1**)

▲ **Figura A-3** Teste do nervo ulnar. (**A**) Distribuição sensorial. O nervo ulnar supre as superfícies dorsal e palmar de um terço medial da mão, as superfícies dorsal e palmar do dedo mínimo e as superfícies dorsal e palmar da metade medial do dedo anelar. (**B**) Flexor digital profundo dos dedos III e IV. Os dedos indicador e médio estão fletidos nas articulações interfalângicas distais contra uma resistência. (**C**) Abdutor do dedo mínimo. O dedo mínimo está abduzido contra uma resistência. (**D**) Adutor do polegar. Um pedaço de papel é apreendido entre o polegar e a palma, com a unha do polegar a 90 graus em relação à palma da mão, enquanto o examinador tentar puxar o papel. (**E**) Interósseos dorsais. Os dedos estão abduzidos contra uma resistência. (**F**) Primeiro interósseo palmar. O dedo indicador abduzido está aduzido contra uma resistência.

Nervo fibular

A. Distribuição sensorial do nervo fibular

Nervo cutâneo lateral da panturrilha

Nervo fibular superficial

Nervo fibular profundo

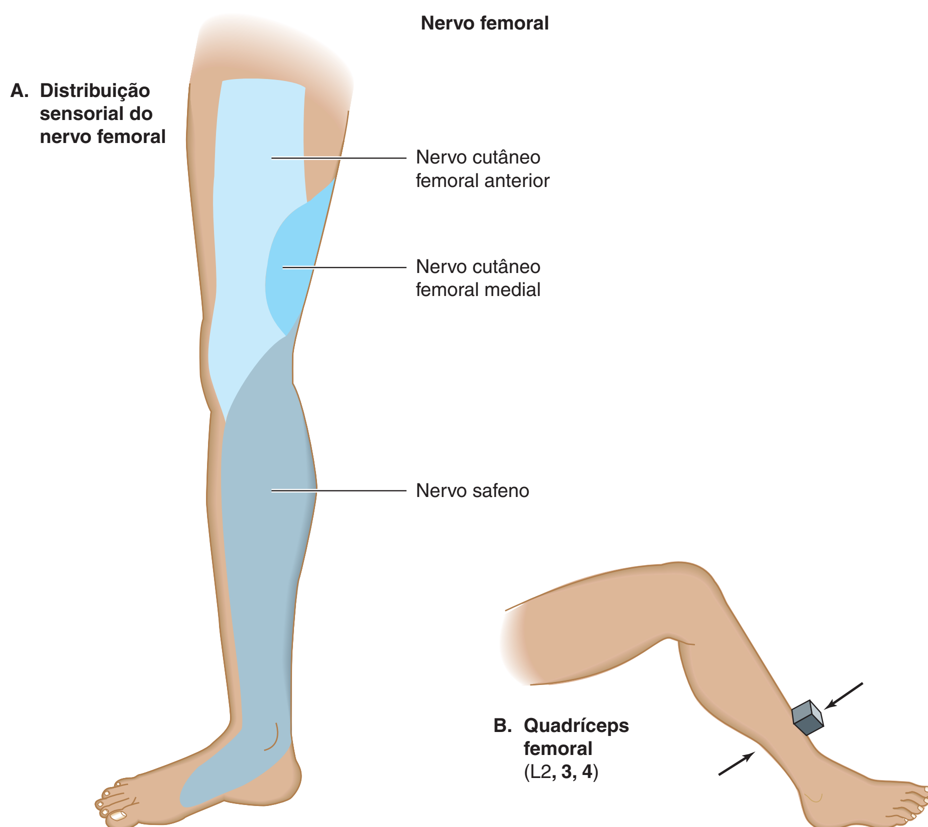
B. Extensor longo do hálux (**L5**, S1; nervo fibular profundo)

C. Extensor longo dos dedos (**L5**, S1; nervo fibular profundo)

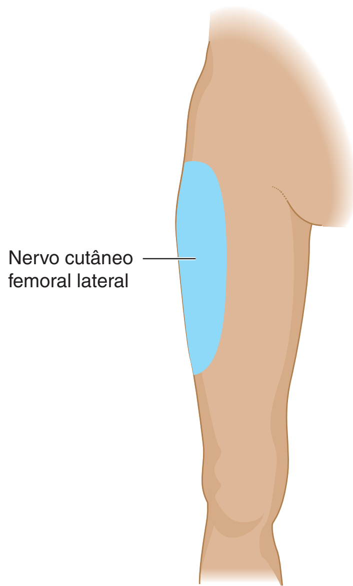
D. Tibial anterior (**L4**, 5; nervo fibular profundo)

E. Fibular longo (peroneal) e curto (**L5**, **S1**; nervo fibular superficial)

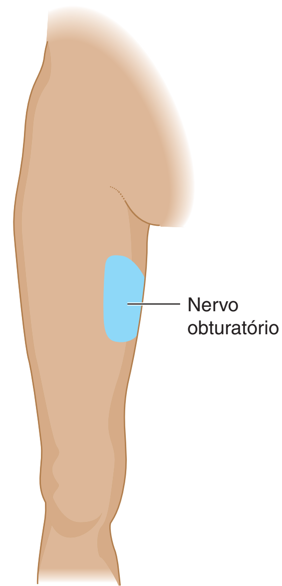
▲ **Figura A-4** Teste do nervo fibular (peroneal). (**A**) Distribuição sensorial. O nervo fibular comum (peroneal) tem três ramos sensoriais principais. O nervo cutâneo lateral da panturrilha supre a superfície lateral da parte inferior da perna e do dorso do pé, e o nervo fibular profundo (peroneal) supre uma região aproximadamente triangular da pele sobre o dorso do pé, entre o primeiro e o segundo pododáctilo. (**B**) Extensor longo do hálux. O hálux está estendido (dorsifletido) contra uma resistência. (**C**) Extensor longo dos dedos. O segundo, o terceiro, o quarto e o quinto pododáctilo estão estendidos contra uma resistência. (**D**) Tibial anterior. O pé está dorsifletido no tornozelo contra uma resistência. (**E**) Fibular (peroneal) longo e curto. O pé está evertido (rodado lateralmente) no tornozelo contra uma resistência.



▲ Figura A-5 Teste do nervo femoral. (**A**) Distribuição sensorial. O nervo femoral tem três ramos sensoriais principais. O nervo cutâneo femoral anterior supre a superfície anterior da coxa, o nervo cutâneo femoral medial supre a superfície anteromedial da coxa, e o nervo safeno supre a superfície medial da região inferior da perna, do tornozelo e do pé. (**B**) Quadríceps femoral. A perna está estendida na articulação do joelho contra uma resistência.



▲ **Figura A-6** Distribuição sensorial do nervo cutâneo femoral lateral.



▲ **Figura A-7** Distribuição sensorial do nervo obturatório.

Página propositalmente deixada em branco

Índice

Observação: Os números de páginas seguidos por *f* e *t* indicam figuras e tabelas, respectivamente.

B

C

D

E

F

M

T

FÁRMACOS NEUROLÓGICOS UTILIZADOS COM FREQUÊNCIA

Fármaco	Indicação	Apresentação (mg)	Dose usual[1]
Ácido acetilsalicílico	AIT/acidente vascular cerebral, cefaleia	81, 325, 500, 650, 975	81 mg ao dia a 650 mg a cada 4 a 6 horas
Ácido valproico	Convulsões, cefaleia	125, 250, 500	250 a 650 mg três vezes ao dia
Almotriptano	Cefaleia	6,25, 12,25	6,25 ou 12,5 mg por VO
Alteplase (rt-PA)	Acidente vascular cerebral	–	0,9 mg/kg IV
Amantadina	Parkinsonismo	100	100 mg duas vezes ao dia
Amitriptilina	Cefaleia, dor	10, 25, 50, 75, 100, 150	10 a 150 mg ao dia
Atenolol	Cefaleia	50, 100	80 mg uma vez ao dia
Baclofeno	Espasticidade	10, 20	5 mg três vezes ao dia a 20 mg quatro vezes ao dia
Benztropina	Distúrbios do movimento	0,5, 1, 2	1 a 2 mg ao dia a duas vezes ao dia
Bromocriptina	Parkinsonismo	2,5, 5	1,5 a 20 mg duas vezes ao dia
Carbamazepina	Convulsões, dor	100, 200, 400	200 a 600 mg duas vezes ao dia
Carbidopa/levodopa	Parkinsonismo	10/100, 25/100, 25/250, 50/200	25/250 mg 3 a 4 vezes ao dia
Carbidopa/levodopa/ entacapona	Parkinsonismo	12,5/50/200,25/100/200, 37,5/150/200	Até cinco vezes ao dia
Cetoprofeno	Cefaleia	25, 50, 75, 100, 150, 200	25 ou 50 mg por VO
Ciclobenzaprina	Dor	10	10 a 20 mg três vezes ao dia
Clonazepam	Convulsões, mioclonias	0,125, 0,25, 0,5, 1, 2	0,5 a 6,5 três vezes ao dia
Clopidogrel	AIT/acidente vascular cerebral	75	75 mg ao dia
Clorpromazina	Cefaleia		1 mg/kg IM (máx. 100 mg)
Desipramina	Dor	10, 25, 50, 75, 100	100 a 200 mg/dia em dose única ou doses divididas
Di-hidroergotamina	Cefaleia	4	4 mg IN
Donepezil	Doença de Alzheimer	5, 10	5 a 10 mg todas as manhãs
Eletriptano	Cefaleia	20, 40	20 ou 40 mg
Entacapona	Parkinsonismo	200	200 mg
Etossuximida	Convulsões	250	250 a 500 mg ao dia
Fenitoína	Convulsões, dor	30, 50, 100	300 a 400 mg ao dia
Fenobarbital	Convulsões	15, 30, 60, 100	60 mg 2 ou 3 vezes ao dia
Flunarizina	Cefaleia	5, 10	3 mg/dia
Fosfenitoína	Convulsões	150, 750	22,5 a 30 mg/kg IV
Frovatriptano	Cefaleia	2,5	2,5 mg VO
Gabapentina	Convulsões, dor	100, 300, 400	300 a 1.200 mg três vezes ao dia
Galantamina	Doença de Alzheimer	4, 8, 12	4 a 12 mg duas vezes ao dia
Glatiramer	Esclerose múltipla	20	20 mg SC ao dia
Haloperidol	Distúrbios do movimento	0,5, 1, 2, 5, 10, 20	1 a 5 mg três vezes ao dia
Heparina	AIT/acidente vascular cerebral	–	1.000 U/h[2]
Ibuprofeno	Cefaleia, dor	200, 300, 400, 600, 800	200 a 800 mg quatro vezes ao dia
Indometacina	Cefaleia, dor	25, 50, 75	25 a 50 mg três vezes ao dia
Interferon β-1A	Esclerose múltipla	0,003	0,003 mg IM a cada semana
Interferon β-1b	Esclerose múltipla	0,25	0,25 mg
Lamotrigina	Convulsões	25, 100, 150, 200	150 a 250 mg duas vezes ao dia
Levetiracetam	Convulsões	250, 500, 750	500 a 1.500 mg duas vezes ao dia

FÁRMACOS NEUROLÓGICOS UTILIZADOS COM FREQUÊNCIA (*continuação*)

Fármaco	Indicação	Apresentação (mg)	Dose usual[1]
Meclizina	Vertigem	12,5, 25, 50	25 mg a cada seis horas
Memantina	Doença de Alzheimer	5, 10	5 mg ao dia a 10 mg duas vezes ao dia
Metoclopramida	Cefaleia	5, 10	10 a 30 mg quatro vezes ao dia
Metoprolol	Cefaleia	50, 100	200 mg uma vez ao dia
Nadolol	Cefaleia	40, 80, 120, 160	40 mg uma vez ao dia
Naproxeno	Cefaleia, dor	200, 250, 375, 500	250 a 500 mg duas vezes ao dia
Naratriptano	Cefaleia	1, 2,5	2,5 mg a cada quatro horas x 1 a 2
Nimodipina	Hemorragia subaracnóidea	30	60 mg a cada quatro horas
Nortriptilina	Cefaleia, dor	10, 25, 50, 75	10 a 150 mg todas as manhãs
Paracetamol	Cefaleia	325	650 VO ou VR inicialmente, depois a cada quatro horas
Pergolida	Parkinsonismo	0,05, 0,25, 1	1 a 5 mg três vezes ao dia
Piridostigmina	Miastenia grave	60, 180	6 a 120 mg três vezes ao dia
Pramipexol	Parkinsonismo	0,125, 0,25, 1, 1,5	0,5 a 1,5 mg três vezes ao dia
Pregabalina	Convulsões, dor	25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300	50 a 100 mg três vezes ao dia
Primidona	Convulsões, tremor	50, 250	250 mg 3 a 4 vezes ao dia
Proclorperazina	Cefaleia	5, 10, 25	5 a 10 3 a 4 vezes ao dia
Prometazina	Cefaleia, náuseas	Comprimidos: 12,5, 25 e 50 mg; supositórios: 12,5, 25 e 50 mg; injetável: 25 e 50 mg/mL	25 mg IM ou IV
Propanolol	Cefaleia, tremor	10, 20, 40, 80, 90, 120, 160	20 a 120 duas vezes ao dia
Riluzol	ELA	50	50 mg a cada 12 horas
Rivastigmina	Doença de Alzheimer	1,5, 3, 4, 5, 6	1,5 a 6 mg duas vezes ao dia
Rizatriptano	Cefaleia	5, 10	5 ou 10 mg por VO
Ropinirol	Parkinsonismo	0,25, 0,5, 1	0,25 a 8 mg três vezes ao dia
Selegilina	Parkinsonismo	5	5 mg duas vezes ao dia
Sumatriptano	Cefaleia	25, 50, 100 VO; 6 SC; 5, 20 *spray* nasal	25 a 100 mg x 1 a 3; 6 mg SC x 1 a 2; 20 mg IN x 1 a 2
Tacrina	Doença de Alzheimer	10, 20, 30, 40	10 a 20 mg quatro vezes ao dia
Tiagabina	Convulsões	4, 12, 16, 20	8 a 28 mg duas vezes ao dia
Ticlopidina	AIT/acidente vascular cerebral	250	250 mg duas vezes ao dia
Timolol	Cefaleia	10, 20	10 mg duas vezes ao dia
Tolcapona	Parkinsonismo	100, 200	100 a 200 mg três vezes ao dia
Topiramato	Convulsões	25, 100, 200	200 mg duas vezes ao dia
Tri-hexifenidil	Distúrbios do movimento	2,5	1 mg ao dia a 5 mg três vezes ao dia
Varfarina	AIT/acidente vascular cerebral	1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7,5, 10	5 mg ao dia[3]
Verapamil	Cefaleia	40, 80, 120, 180, 240	80 mg três vezes ao dia
Vigabatrina	Convulsões	500	1 a 4 g/dia
Zolmitriptano	Cefaleia	2,5, 5	2,5 mg a cada duas horas x 1 a 4
Zonisamida	Convulsões	100	300 a 600 μg divididos em duas doses

[1]Doses de manutenção típicas para adultos, administradas por via oral, exceto quando prescrito de outro modo (AIT = ataque isquêmico transitório; ELA = esclerose lateral amiotrófica; SC = subcutânea; IM = intramuscular; IN = intranasal; VO = via oral; VR = via retal). Consultar informações prescritas sobre indicações e contraindicações, interações, efeitos adversos, segurança na gravidez e na amamentação, doses na insuficiência hepática ou renal e doses iniciais recomendadas.
[2]Ajustada de acordo com o tempo de tromboplastina parcial (TTP) ou a razão normalizada internacional (INR, de *international normalized ratio*).
[3]Ajustada de acordo com o tempo de protrombina (TP) ou a razão normalizada internacional (INR).